VERGLEICH ZWISCHEN NEUROLEPTANALGESIE UND KOMBINATIONSNARKOSE MIT ELEKTROAKUPUNKTUR – WIRKUNGEN AUF WACHSTUMSHORMON-, CORTISOL- UND BLUTZUCKERSPIEGEL

Alfons Ziegler

1980

Aus dem Institut für Anaesthesiologie der
Universität München
Vorstand: Direktor Prof. Dr. K. Peter

VERGLEICH ZWISCHEN NEUROLEPTANALGESIE UND KOMBINATIONSNARKOSE MIT ELEKTROAKUPUNKTUR - WIRKUNGEN AUF WACHSTUMSHORMON-, CORTISOL- UND BLUTZUCKERSPIEGEL

Inaugural - Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
an der Ludwig-Maximilian-Universität zu München

vorgelegt von
Alfons Ziegler
aus
Osterzhausen

München 198o

Mit Genehmigung des Fachbereichs Medizin
der Universität München

Berichterstatter: Priv. Doz. Dr. U. Finsterer
Mitberichterstatter: Prof. Dr. K. Peter
Dekan: Prof. Dr. W. Spann
Tag der mündlichen Prüfung: 12. Juni 1980

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

DISSERTATIONS - UND FOTODRUCK FRANK GmbH
8000 München 2, Gabelsbergerstraße 15, Tel. 2809090

Vorwort

Mein Dank gilt zuerst Herrn Privatdozent Dr. U. Finsterer, der diese Arbeit ermöglichte, mit freundlichem Rat und viel Geduld zur Seite stand und Herrn Dr. Ortmann, der diese Untersuchung initiierte. Den Kolleginnen und Kollegen des Instituts, besonders Frau Dr. Ott, welche die Anaesthesien führten und die täglichen Probennahmen ermöglichten, sowie den Operateuren der urologischen Klinik der Universität unter Leitung von Herrn Prof. Dr. E. Schmiedt sei für die stets verständnisvolle Zusammenarbeit gedankt. Für die Laborbestimmungen bin ich Herrn Prof. Dr. O. Wieland (Biochem.-klin. Institut, Krhs. München Schwabing) und Herrn Prof. Dr. K. v. Werder (II. Med. Klinik der Universität München), deren technischen Assistentinnen, sowie den Assistentinnen des Instituts für Anaesthesiologie zu Dank verpflichtet.

INHALTSVERZEICHNIS

I. EINLEITUNG Seite 1

II. MATERIAL und METHODE
1. Beschreibung der Anaesthesieverfahren:
Die Neuroleptanalgesie Seite 3
Die Kombinationsnarkose mit Elektroakupunktur Seite 4
2. Voruntersuchungen Seite 7
3. Untersuchungsgruppen Seite 13
4. Laboruntersuchungen Seite 13
5. Statistik Seite 16

III. ERGEBNISSE
1. Patientengut Seite 17
2. Blutzucker Seite 23
3. Cortisol Seite 27
4. Wachstumshormon Seite 33

IV. DISKUSSION
1. EAP als klinische Anaesthesiemethode Seite 37
2. Unterschiede der Verfahren durch Etomidate oder Rohypnol - Vergleichbarkeit der Gruppen 1 und 2 Seite 38
3. Blutzucker
3.1 Physiologie Seite 40
3.2 Fremde Befunde und Schlußfolgerungen Seite 41
3.3 Eigene Befunde Seite 44
4. Cortisol
4.1 Physiologie Seite 47
4.2 Fremde Befunde bei Narkosen und Operat. Seite 48
4.3 Eigene Befunde Seite 51
5. Wachstumshormon (hGH)
5.1 Physiologie Seite 55
5.2 Fremde Befunde bei Narkosen und Operat. Seite 59
5.3 Eigene Befunde Seite 60
6. Befunde bei Patienten mit kurzen Operationszeiten und Bluttransfusionen Seite 61
7. Abschließender Vergleich Seite 62

V. ZUSAMMENFASSUNG Seite 64

I. EINLEITUNG

Jede Narkose und Operation stellt für den menschlichen Organismus eine bedeutende Belastung und ein Risiko dar. Die moderne Anaesthesie verfügt heute über viele Möglichkeiten, dies Risiko gering zu halten. Trotzdem ist es aus vielen Gründen von großem Wert, nach neuen Formen der Anaesthesie zu forschen. Vergleichbar der Einführung eines neuen Medikamentes stellt auch die Anwendung eines neuen Anaesthesieverfahrens ein nicht zu unterschätzendes Wagnis dar, welches nur bei sorgfältiger Beobachtung aller Auswirkungen unternommen werden darf. Akupunktur wird seit mehr als tausend Jahren in China als Therapie und auch zur Schmerzlinderung angewandt, jedoch erst seit 1958 zur Schmerzausschaltung bei Operationen genutzt. In China stellt sie eher eine Alternative zur Regionalanaesthesie dar. NOGIER in Frankreich entwickelte die Aurikulo-Akupunktur, chinesische Aerzte adaptierten sie für die Analgesie bei chirurgischen Eingriffen. In Europa wurde erstmals 1972 in Wien Tonsillektomien unter Akupunktur-Analgesie vorgenommen (4o). Seither bemühen sich mehrere Arbeitsgruppen im deutschsprachigen Raum, diese ursprüngliche Therapieform für die chirurgische Schmerzfreiheit zu nutzen, ohne auf wesentliche Vorteile moderner Anaesthesie, wie Intubation, Beatmung, Relaxation, verzichten zu müssen. Die jeweiligen Methoden und Anwendungsbereiche sind recht unterschiedlich : Verschieden sind die Arten der Elektrostimulation bezüglich der Nadeln, es kommen verschiedene Impulsmuster, verschiedene Frequenzen und Stromstärken zur Anwendung, unterschiedlich ist die Wahl der Stimulationspunkte: Manchmal werden Körperpunkte gewählt, die auf den von den Chinesen tradierten "Meridianen" liegen, manchmal Punkte in der Nähe des Operationsfeldes, z.B. beidseits des Hautschnittes liegend, manchmal kommen Nadeln an Ohr und/oder Nase zur Anwendung, sowie Kombinationen dieser verschiedenen Nadelpositionen. Unterschiedlich

ist auch die Menge und Art der zusätzlich angewandten Narkotica, Analgetica und Relaxantien. Dabei durchgeführte Operationen werden in unterschiedlichen Körperregionen vorgenommen.

In dieser Studie sollen Wirkungen einer Kombinationsanaesthesie, im Folgenden kurz EAP genannt, bestehend aus einer flachen Basisnarkose und Elektroakupunktur am Ohr untersucht werden. Diese Anaesthesiemethode wurde am Institut für Anaesthesiologie der Universität München seit Anfang 1975 bei urologischen Operationen erprobt. Da man in der Neuroleptanalgesie (NLA) ein Verfahren zur Hand hat, welches sich nach allgemeiner Meinung seit mehr als einem Jahrzehnt bewährt hat und verhältnismäßig gut untersucht ist, wird dieses zum Vergleich herangezogen. Während von anderen Untersuchern (9) Kreislaufparameter und Säure-Basen-Haushalt im Vergleich zwischen EAP und NLA untersucht wurden, war es Ziel dieser Studie, Auswirkungen beider Anaesthesieverfahren auf Stoffwechsel und hormonelle Regulation zu untersuchen. Als basaler Stoffwechselparameter wurde die Konzentration des Blutzuckers im Blut intra- und postoperativ gemessen. Um möglicherweise klären zu können, ob diese neue Anaesthesie für Patienten belastender sei als NLA, wurde das Verhalten der Serumspiegel von Cortisol als Indikator der Nebennierenfunktion und der Serumspiegel von Wachstumshormon als Indikator der Hypophysenreaktion bestimmt.

II. MATERIAL und METHODE

1. Beschreibung der Anaesthesieverfahren

Die Neuroleptanalgesie (NLA)

Die Neuroleptanalgesie (2) ist eine intravenöse Kombinationsnarkose. Die getrennte Verabreichung eines Neuroleptikums (Dehydrobenzperidol, DHB, Droperidol^{R}), eines Analgetikums (Fentanyl), eines Inhalationsanaesthetikums (Lachgas, N_2O) und eines Muskelrelaxans (Pancuroniumbromid, Pavulon^{R}) ermöglicht getrennte Steuerung von Bewußtseins- und Schmerzausschaltung, Reflexdämpfung und Muskelrelaxation. Das hier untersuchte Verfahren wurde folgendermaßen gehandhabt:

a) Prämedikation: Eine Stunde vor Anaesthesiebeginn 2,5-5 mg Dehydrobenzperidol und 0,05-0,1 mg Fentanyl (=1-2 ml Thalamonal^{R}, entspricht 0,5 ml/25 kg Körpergewicht) mit 0,5 mg Atropin als Mischspritze i.m.

b) Einleitung der NLA: Nach Blutdruck- und Pulskontrolle (Ausgangswerte) Kanülierung der Arteria radialis zur fortlaufenden Kontrolle des arteriellen Druckes und zur Entnahme von arteriellem Blut und, nach Anlegen einer i.v.-Infusion (Vollelektrolytlösung), als Hypnotikum 0,3 mg/kg Etomidate (Fa. Janssen), gesamt 7,5-24 mg, oder Pentobarbital^{R} (Thiopental, Pentothal) (ca. 5 mg/kg KG) i.v.; dann 0,2-0,5 mg Fentanyl i.v. (in zwei Dosen), gleichzeitig Beatmung mit N_2O/O_2-4:2 l/min (Frischgasflow) über Maske, zur Relaxation Vorinjektion von 1 mg Pancuronium, dann 60-100 mg Succinylcholin (=10 mg/kg KG Lysthenon^{R}), endotracheale Intubation, danach 2,5-7,5 mg Dehydrobenzperidol und weitere Relaxierung mit 4-7 mg Pancuronium (=1 mg/10 kg KG Anfangsdosis).

c) Aufrechterhaltung der NLA: Volumensubstitution mit Ringers-Lactat, physiol. NaCl-Lösung oder Macrodex, keine Glucose- oder Fructoselösung. Kontrollierte Beatmung mit einem N_2O/O_2-Gemisch im Verhältnis 2:1 (oder in Seitenlage 1:1) bei mässiger Hyperventilation, Relaxierung nach Bedarf mit Pancuronium (fraktioniert in abnehmender Dosierung) und laufende Blutdruck- und Pulskontrolle, bei Puls- und/oder Blutdruckanstieg 0,05-0,2 mg Fentanyl i.v. bei gleichzeitiger Beachtung anderer Zeichen von mangelhafter Analgesie, wie Schwitzen, Tränen und Erweiterung der Pupillen.

d) Ausleitung: Bei Operationsende wird die Lachgaszufuhr beendet und mit reinem Sauerstoff beatmet, die Relaxation wird nach Atropingabe mit 0,5 mg Prostigmin^R antagonisiert, schließlich wird der Trachealtubus bei ausreichender Spontanatmung entfernt.

Die Kombinationsnarkose mit Elektroakupunktur (EAP)

Diese Narkose setzt sich zusammen aus der elektrischen Stimulation bestimmter Ohrpunkte (8 Elektroden) zur Analgesie und einer flachen Basisnarkose, die durch Beatmung mit einem Lachgas-Sauerstoff-Gemisch aufrechterhalten wird. Analog zur NLA werden die Patienten prämediziert, erhalten zur Einleitung ein Hypnotikum und werden für die Dauer der Beatmung relaxiert.

a) Prämedikation: Eine Stunde vor Narkosebeginn Thalamonal^R 1,5-2 ml (1 ml Thalamonal = 2,5 mg Droperidol + 0,05 mg Fentanyl) und Atropin (0,5 mg) als Mischspritze i.m.

b) Einleitung: Kontrolle von Puls und Blutdruck, Anlegen einer i.v.-Infusion, Kanülierung der Arteria radialis. Zur Ausschaltung des Bewußtseins ca. 0,02 mg/kg KG Flunitrazepam (Rohypnol^R, RO 5-4200) i.v., N_2O/O_2-Beatmung (1:1, 2:1),

Relaxierung mit Vorinjektion von 1 mg Pancuronium und mit 60-100 mg Succinylcholin (Lysthenon^{R}) (entspricht 1 mg/kg KG), danach endotracheale Intubation. Die Relaxation wird weitergeführt mit Pancuronium 5-7 mg, dies entspricht einer Anfangsdosis von 1mg/10kg KG.Unmittelbar danach werden die in Abb. 1 dargestellten Ohrpunkte mit Hilfe der Messung des erniedrigten Hautwiderstandes aufgesucht und die sterilen Stahlnadeln (Länge 25 mm, Dicke 0,4 mm) an beiden Ohren subcutan eingestochen. Nach Anschließen des Stimulationsgerätes "Svesa 1033" wird die Frequenz innerhalb weniger Minuten von 0 auf 1o-20 Hz und der Ausgangsstrom auf 7-10 mA gesteigert. Stabilisieren sich Herzfrequenz und Blutdruck innerhalb einer Viertelstunde nicht, wird durch stufenweises Erhöhen der Impulsfrequenz bis auf maximal 60 Hz und der Impulsstromstärke bis maximal 15 mA eine Stabilität beider Parameter zu erreichen versucht.

c) Weiterführen der Anaesthesie: Kontinuierliche elektrische Stimulation an den Ohrnadeln, Pancuronium nach Bedarf (fraktionierte Nachinjektion in abnehmender Dosierung) zur weiteren Relaxierung und Beatmung mit Lachgas/Sauerstoff bei mäßiger Hyperventilation.

d) Ausleitung der EAP: Stufenweises Reduzieren des Impulsstromes am Operationsende innerhalb von 1-2 min., Abschalten des Lachgasanteiles, Beatmung mit reinem Sauerstoff, nach Atropingabe Antagonisieren des Muskelrelaxans durch 0,5 Prostigmin. Bei ausreichender Spontanatmung wird der Trachealtubus entfernt.

e) Unterschiede: Der Unterschied zwischen EAP und NLA ist im Wesentlichen der Ersatz des starken Analgetikums Fentanyl durch das"Analgetikum" Nadelung und Elektrostimulation bestimmter Ohrpunkte. Auch wird das Neuroleptikum (DHB) weitgehend weggelassen, wenn es auch in der Prämedikation wegen

seines vegetativ stabilisierenden Effektes angewandt wird. Zur Einleitung der EAP wird das erst wenig bekannte Flunitrazepam (Rohypnol^{R}) verwendet, da bei dieser Substanz besonders die langanhaltende Amnesie geschätzt wird. Im Gegensatz dazu wird bei der NLA das kurzwirksame Hypnotikum Etomidate verwendet.

f) Akupunkturpunkte und Stimulationsstrom: Die Wahl der Ohrpunkte und die Form des angewandten Impulses geht aus der Abb. 1 hervor. Der Reizstrom ist gleichspannungsfreier Wechselstrom von 3 msec Impulsdauer. Bei einer Ausgangsstromstärke von 10 mA wurde eine Spitzenspannung von 3,5 V an der Einstichstelle gemessen. Die Ohrpunkte (16): Der Punkt 1 liegt an der Concha superior, wird als "chen menn" bezeichnet und wird als der wichtigste Ohrpunkt für die Analgesie angegeben. Der Punkt 2 liegt oberhalb des ansteigenden

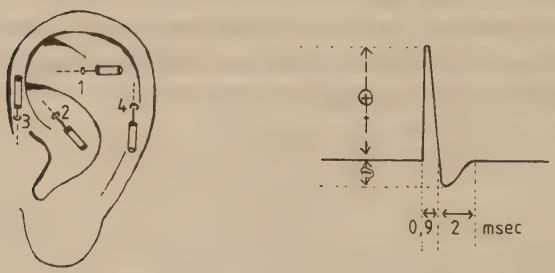

ABB. 1 STIMULATIONSPUNKTE UND IMPULSFORM:
Es wurden diese vier Punkte an beiden Ohrmuscheln aufgesucht und elektrisch stimuliert. Die kleinen Kreise geben den Einstich, die gestrichelten Linien die subcutane Lage der Nadeln an. Impulsform: Anodischer Stimulationsstrom mit negativer Kompensation, „gleichspanngsfrei". Spitzenspannung und negative Nachschwankung ändern ihre Höhe mit der vorgewählten Stromstärke (4-15 mA).

Schenkels der Helix und unterhalb der Anthelix, auch als P 92 beziffert, wird für das Gebiet Blase, Prostata und Niere angegeben. Der Punkt 3 liegt am Tragus, wird als "abdomineller Meisterpunkt" bezeichnet und wird für Intestinum und Thorax angegeben. Punkt 4 liegt an der Helix und wird für neurovegetative Medullarzentren angegeben.
Dem klinischen Aspekt nach hat sich diese Punktekombination bei vielen urologischen Operationen bei uns bewährt und wurde deshalb auch bei dieser Studie angewandt.

2. Voruntersuchungen zur Frage des Zeitpunktes der Probennahmen u.a.

Um Kriterien für die Wahl günstiger Zeitpunkte für Probenentnahmen und für die Auswahl der Patienten und operativen Eingriffen zu gewinnen, wurden relativ willkürlich an vier Patienten Messungen der Blutzucker- und Cortisolspiegel durchgeführt. Diese Beispiele werden in den folgenden Abbildungen 2-5 dargestellt. Die daraus gezogenen Folgerungen bestimmten den Aufbau der Studie. Es wurden die Abstände der Probennahmen nach Intubation und Hautschnitt variiert und ebenso der Abstand Intubation bis Operationsbeginn.
Beispiel 1: (Abb. 2) Bei der 57-jährigen Patientin wurde eine Pyelolithomie in EAP durchgeführt. Anamnestisch bekannt waren Hypertonus, Adipositas, schwere präoperative Koliken, jahrelange Oestrogen/Gestagentherapie und drei andere Operationen. Proben wurden intraoperativ in 2o-Minuten-, postoperativ in 3o-Minuten-Abstand genommen. Die Patientin hatte präoperativ erhöhte Cortisol- und Blutzuckerwerte, deren Ursachen nicht geklärt werden konnten (Normalwerte: Glucose nüchtern 60-100 mg%

Cortisol 5-36 µg/100 ml Serum). Klinik und Cortisoltagesprofil (Wochen postoperativ) machten einen M.Cushing unwahrscheinlich. Die präoperativen Schmerzen und/oder die langdauernde Hormontherapie könnten zu Hypercortisolismus geführt haben. Patienten mit Hormontherapie und präoperativen Schmerzzuständen wurden daher aus der Studie ausgeschlossen. Wie Abb. 2 zeigt, traten hier bedeutende Änderungen im Cortisolspiegel erst postoperativ auf. Es wurde daher geplant, ein bis zwei Proben in der postoperativen Phase zu bestimmen.

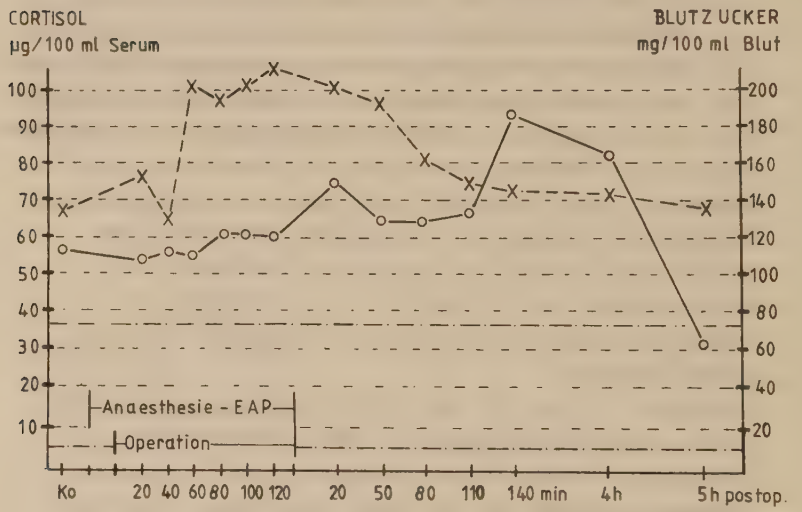

ABB. 2 Beispiel 1 : Cortisol- und Blutzuckerverhalten bei Pyelolithotomie in EAP. Abstände der Probennahmen nach Operationsbeginn und nach Extubation auf der Zeitachse unten angegeben. Cortisolverlauf als o—o—o- mit Maßeinheiten links, Blutzuckerverlauf als -X- -X- -X- mit Maßeinheiten rechts dargestellt. Eingezeichnet ist der Normbereich für Cortisol: 5 - 36 µg %.

Beispiel 2: (Abb. 3) Der 6o-jährige Patient hatte einen Nebennierentumor, in der Anamnese war ein excessiver Hypertonus bekannt. Der Tumor wurde in EAP entfernt. Cortisol sinkt intraoperativ anfangs gering ab steigt erst nach 2o Minuten an. Glucose zeigt starke Schwankungen mit ansteigender Tendenz. Da, wie in diesem Fall, bei Nebennierenoperationen Hormonschwankungen durch Manipulationen am Tumor bedingt sein können, wurden Nebennierenoperationen von der Studie ausgenommen.

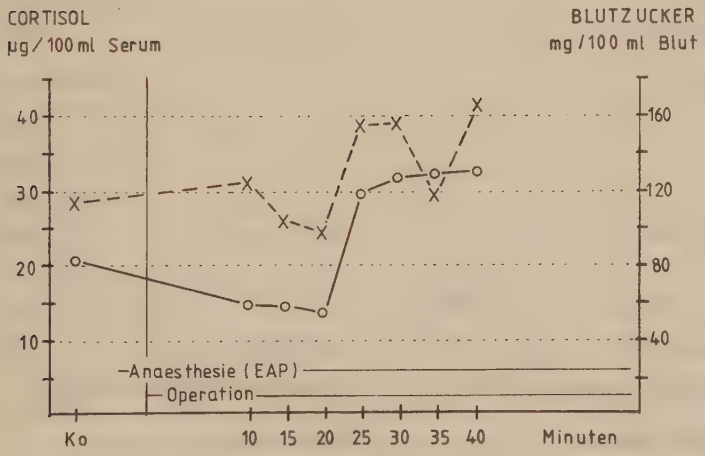

ABB.3 Beispiel 2: Cortisol- und Blutzuckerverhalten bei Nebennierentumorentfernung in EAP. Anfangsphase der Operation. Probennahmen intraoperativ in 5-Minuten-Abständen. Zeichen wie bei ABB.2.

Beispiel 3: (Abb. 4) Wie dargestellt, wurden bei dem 62-jährigen Patienten Proben in sehr kurzen Abständen abgenommen. Cortisol zeigte anfangs nur Schwankungen innerhalb der Fehlerbreite des Labors, dann 15 Minuten nach Narkoseeinleitung bzw. 3o Minuten nach Operationsbeginn deutliche Änderungen. Glucose zeigte verwertbare Änderungen erst 3o Minuten intraoperativ. Probennahmen alle 3o Minuten nach Intubation bzw. Hautschnitt sollten also ausreichen.

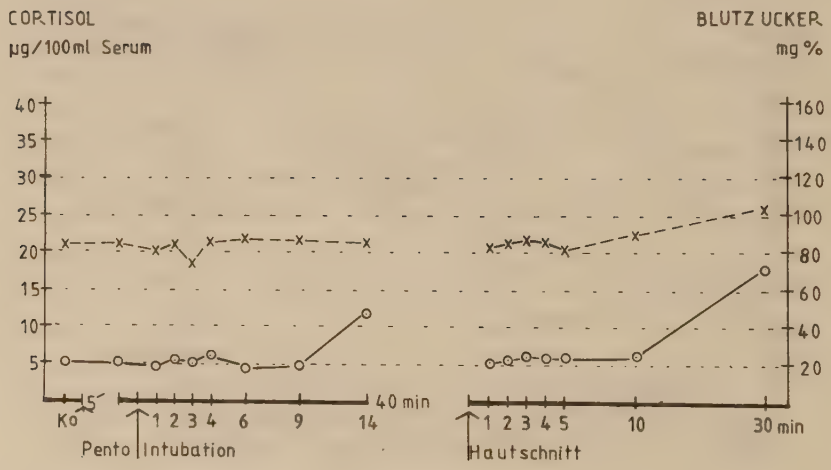

ABB. 4 Beispiel 3: Pyelolithotomie in NLA: Cortisol- und Blutzuckerverhalten. Abstand Narkosebeginn - Operationsbeginn: 1 Stunde. Zeitangabe unten: Probennahmen in kurzen Abständen nach Intubation und Hautschnitt. Zeichen wie bei ABB.2.

Beispiel 4: (Abb. 5) Bei dieser 5o-jährigen Patientin wurde die Einleitung der EAP zeitlich gestreckt, um einen Hinweis zu bekommen, ob ein Schritt in der Einleitung der EAP, also z.B. die Intubation oder die Nadelung oder der Stromschluß eine besondere Cortisolreaktion zur Folge haben könnte. Wie Abb. 5 zeigt, scheinen Intubation, Anlegen der Stimulationsnadeln und Elektrostimulation in Basisnarkose die Blutzucker- und Cortisolspiegel nicht zu beeinflussen. Probennahmen alle 15-3o Minuten führen offenbar zu repräsentativen Verlaufsbeobachtungen. Ein Vergleich zwischen arteriell und venös genommenen Proben ergab übrigens keine nennenswerten Unterschiede in den Cortisolwerten.

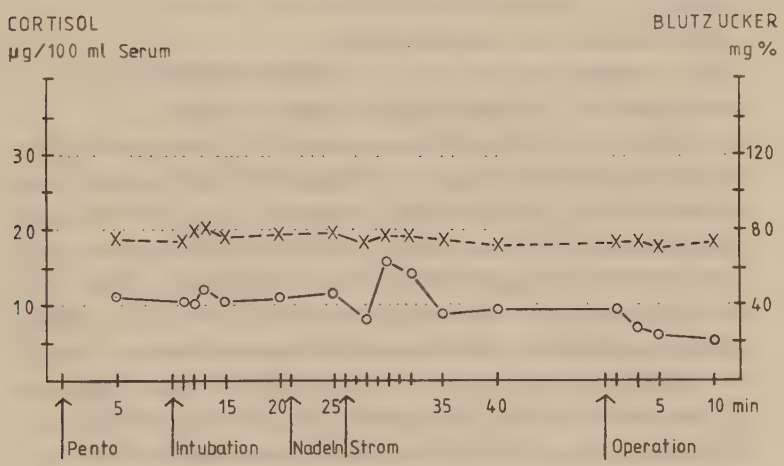

ABB.5 Blutzucker - und Cortisolverhalten bei Lipomexstirpation in EAP. Einleitung der Narkose zeitlich gestreckt: Einleitung mit Thiopental, Relaxation, Lachgas-Sauerstoff über Maske, nach 10 Minuten Intubation, nach 20 Minuten Nadelung an beiden Ohren, nach 25 Minuten Stromschluß, Hautschnitt 60 Minuten nach Einleitung. Proben in kurzen Abständen. Blutzucker X---X---X--, Cortisol o——o——o-, wie ABB.2.

Aus den dargestellten Beispielen ergab sich für uns folgendes Vorgehen:
-Untersuchung von arteriellem Blut,
-Ausgangswerte an wachen, prämedizierten Patienten unmittelbar vor Narkoseeinleitung,
-Probennahme 30 Minuten nach Narkosebeginn, wenn der Abstand Narkose- zu Operationsbeginn 30 Minuten und länger war,
-Probennahmen 15, 30, 60 und evtl. 120 und 180 Minuten nach Operationsbeginn und 60 und 120 Minuten nach Entfernung des Trachealtubus,
-Operationsbeginn bei allen untersuchten Patienten mit Rücksicht auf die Tagesrhythmik von Cortisol zur gleichen Tageszeit (9-11 Uhr).

Kriterien für die Patientenauswahl:
-Kein Diabetes mellitus (nach Anamnese und Tagesprofil),
-keine endokrinen Erkrankungen,
-keine Hormontherapie in der jüngeren Anamnese,
-keine akuten Schmerzzustände präoperativ.
Es wurden solche Operationen gewählt, welche mehr als eine Stunde Dauer und nur geringe Blutverluste erwarten ließen, um einerseits die sich nur langsam entwickelnde Glucosereaktion erfassen zu können, andererseits keine wesentliche Verdünnungs- oder Störeffekte durch notwendig werdende Infusionen hinnehmen zu müssen. Bei einigen Patienten dauerte der Eingriff kürzer als die erwartete Stunde. Diese Patienten werden gesondert dargestellt. Bei vier Patienten wurde intraoperativ doch eine Bluttransfusion nötig (1 NLA, 3 EAP). Ihre Glucose- und Cortisolwerte werden ebenfalls gesondert dargestellt. Durch diese nicht einkalkulierten Verläufe wurde aber der Versuch einer Randomisierung ständig durchbrochen.

3. Untersuchungsgruppen

Gruppe 1: Patienten mit NLA (n = 9)
Gruppe 2: Patienten mit EAP (n = 9)
Gruppe 3: 3 Patienten mit NLA und weniger als einer Stunde Operationsdauer
Gruppe 4: 3 Patienten mit EAP und weniger als einer Stunde Operationsdauer (bei Gruppe 3 und 4 wurde in der 45. Operationsminute eine Probe entnommen)
Gruppe 5: 4 Patienten (3 in EAP, 1 in NLA), bei denen nach der ersten Stunde der Operation Bluttransfusionen notwendig wurden. Die Blutentnahmen erfolgten bei diesen Patienten nur bis zum Zeitpunkt der Transfusion. Auf die Bestimmung des Wachstumshormons wurde hier verzichtet.

4. Laboruntersuchungen

5 ml arteriellen Blutes wurden in ein Probenglas gegeben. Davon wurde 0,1 ml abpipettiert, mit 3%-iger Perchlorsäure enteiweißt, scharf zentrifugiert, der klare Überstand abpipettiert, bei 4° C gehalten und am selben Tag darin der Blutzuckergehalt nach der enzymatischen Hexokinasemethode bestimmt (42). Vom übrigen Blut wurde durch mehrmaliges Zentrifugieren und Ablösen der Fibringerinnsel innerhalb von 20 Minuten das Serum abgetrennt, in zwei Eppendorfhütchen gebracht und rasch tiefgefroren (-20° C). Erst unmittelbar vor der Hormonbestimmung wurden die Proben in den entsprechenden Labors aufgetaut.

Blutzucker: Die enzymatische Bestimmung des Blutzuckers mit Hilfe von Hexokinase und Glucose-6-Phophatdehydrogenase ist spezifisch für D-Glucose in Abwesenheit von Glucose-6-Phosphat (42). Die Genauigkeit hängt von der Reinheit der Hilfsen-

zyme ab. Der regelhafte Ablauf der Reaktion wurde im Bestimmungszeitraum mit einer Kontrollösung (Precinorm^{R}) geprüft. Der Variationskoeffizient betrug 4,3 % (Labor des anaesthesiologischen Instituts).
Cortisol: Dessen Bestimmung wurde im Labor des Schwabinger Krankenhauses (Leiter: Prof. Dr. Wieland) nach einer Modifikation der sog. kompetitiven Proteinbindungsmethode (CBG, nach MURPHY (23)) durchgeführt. Cortisol wird aus der Eiweißbindung des Serums durch Äthanolextraktion gelöst, das Eiweiß wird durch Zentrifugieren abgetrennt. Danach wird ein bestimmter Teil des Überstandes, bei dem sich das zu bestimmende Cortisol befindet, eingedampft. Der Rückstand dieses Extraktes wird in wässrigem Bindungsreagens aufgelöst, welches aus verdünntem Serum (mit Transcortin) besteht und isotopenmarkiertes Steroid (^{3}H-Hydrocortison) enthält. Bei 45°C erfolgt die Dissoziation der Corticoide von den Bindungsstellen, markiertes und nicht markiertes Cortisol mischen sich. Die Proben werden in Eiswasser gekühlt, wodurch es zur Bindung von Cortisol an Transcortin kommt. Nach Entfernung von frei in Lösung befindlichem, markiertem und nicht markiertem Cortisol durch Adsorption an Kohle-Dextran-Lösung und Zentrifugieren wird vom klaren Überstand 0,2 ml in ein Zählröhrchen gebracht, mit Szintillatorgel vermischt und in einem Szintillationszähler die Radioaktivität der Probe gemessen. Die Auswertung wird über Logik-Transformation im Hewlett-Packard-Computer vorgenommen. Eichkurven werden mit wässrigen Standards erstellt, die dem gleichen Verfahren unterzogen werden. Von den Proben wurden jeweils Dreifachbestimmungen gemacht und davon der Mittelwert gebildet. Alle Proben eines Patienten wurden stets im gleichen Ansatz gemessen. Zwar werden von Transcortin auch andere Steroide gebunden, mengenmäßig ist jedoch Cortisol das maßgebliche Corticosteroid, und da wässrige Cortisolstandards

verwendet werden, werden die Werte als Cortisol in µg/100 ml Serum angegeben. Als Maß für die Präzision der Methode sei der Variationskoeffizient einer Kontrolle innerhalb des Ansatzes genannt: VK_i = 6,4 %. Der Variationskoeffizient der Kontrolle zwischen den verschiedenen Tagen betrug 12,7 %.

Wachstumshormon (hGH): hGH wurde von Prof. Dr. v. Werder (I. Med Klinik der Universität München) in einem Radioimmunoassay bestimmt (Doppelantikörpermethode). Radioaktiv markiertes ^{125}J-hGH und das zu bestimmende unmarkierte Patienten-hGH konkurieren um die Bindungsstellen eines spezifischen Antikörpers (Anti-hGH-Antikörper vom Kaninchen, K_3). Freies hGH wird vom gebundenen getrennt durch selektive Präzipitation des Ag-Ak-Komplexes durch einen zweiten Antikörper. Durch den Einsatz bekannter Antigenmengen (^{125}J-hGH) wird eine Standardverdünnungskurve erstellt und dann die Werte der zu bestimmenden Proben durch Vergleich mit dieser Kurve ermittelt. Ausführliche Methodenbeschreibung siehe v. WERDER (53). Proben eines Patienten wurden stets im gleichen Ansatz bestimmt, für alle Patientenproben wurden jedoch mehrere Ansätze erforderlich. Daraus resultieren unterschiedliche untere Tagesnachweisgrenzen. Von allen Serumproben wurden Dreifachbestimmungen durchgeführt.

Sensitivität: Der hGH-RIA hatte untere Nachweisgrenzen von 0,3 bis 1,1 ng/ml Serum (je nach Ansatz und Standardkurve) und obere Genauigkeitsgrenzen von ca. 30 ng/ml. VK_i betrug 0,9 % (innerhalb eines Ansatzes), der Variationskoeffizient über mehrere Ansätze (VK_b) lag bei 12 %. Interferenzen bestehen bei diesem RIA geringfügig mit Prolactin (hPRL), in größerem Maß mit plazentarem Laktogen (hPL), es waren aber keine Schwangeren unter den hier untersuchten Patientinnen.

5. Statistik

Gruppe 1 (NLA) und 2 (EAP) wurden zwar hinsichtlich Alter, Gewicht, Größe, Operations- und Anaesthesiedauer durch einen parameterfreien Test für unverbundene Stichproben (Kruskall-Wallis) gegenübergestellt ohne dabei größere Unterschiede nachzuweisen, die Ergebnisse des Cortisol-, Glucose- und hGH-Verhaltens beider Gruppen statistisch gegeneinander zu stellen, wäre aber nicht zulässig, da die Stichproben nicht per Zufallszuteilung gewonnen wurden. Die Gründe für die nicht durchgeführte Randomisierung sind oben dargelegt. Innerhalb der einzelnen Gruppen wurden die Veränderungen der Blutzucker- und Cortisol-Konzentrationen nach dem Wilcoxon-Test für verbundene Stichproben getestet und zwar jeweils auf Veränderungen zum Vorwert und zum Ausgangswert. Bei einem Signifikanzniveau von p kleiner als 0,05 oder kleiner als 0,01 sind die entsprechenden Angaben in Tab. 5 a, b und 6 a, b angebracht worden. Bei der Bestimmung von hGH gab es zwei Schwierigkeiten: Die unteren Nachweisgrenzen von Ansatz zu Ansatz lagen bei 0,3 oder 1,1 ng/ml, 0,4 oder 0,5 ng/ml. Dazu kommt, daß die Basalwerte von hGH im Serum physiologisch im Bereich der unteren Nachweisgrenze liegen. Bei unseren Patienten war in über der Hälfte der Proben kein hGH nachweisbar, d.h. der Hormonspiegel lag unter der jeweiligen Tagesnachweisgrenze. Eine Mittelwertberechnung ergibt demnach immer einen gravierenden Fehler. Eine statistische Testung war deshalb für hGH nicht möglich.

III. ERGEBNISSE

1. Patientengut

Eine genaue Auflistung der Patienten der Gruppe 1 und 2 zeigen die Tabellen 1 und 2. Es ist ersichtlich, daß beide Gruppen bezüglich Alter, Körpergröße und -gewicht, Anaesthesie- und Operationsdauer, Verbrauch von Thalamonal^{R}, Succinylcholin und Pancuronium^{R} gut vergleichbar waren. Auf die Unterschiede bei der Einleitung und Fortführung der Narkose wurde unter Methodik bereits hingewiesen. Die Anaesthesiezeit in Gruppe 1 (NLA) schwankte zwischen 105 und 342 Minuten, in Gruppe 2 (EAP) zwischen 94 und 190 Minuten. Die Operationszeit betrug bei Gruppe 1 75 bis 275 Minuten, bei Gruppe 2 60 bis 150 Minuten. Die operativen Eingriffe waren in diesem urologischen Patientengut bei beiden Gruppen etwa gleich ausgedehnt.

Das Kreislaufverhalten stellt Abb. 6 dar. Vor Narkoseeinleitung lag die mittlere Herzfrequenz der NLA-Gruppe bei 81/min.; die der EAP-Gruppe bei 88/min; nach Intubation in Gruppe 1 bei 77/min, bei Gruppe 2 bei 87/min; zu Operationsende in der NLA-Gruppe bei 85/min, bei der EAP-Gruppe bei 88/min. Die Herzfrequenzen verhielten sich intraoperativ stabil. Die Herzfrequenz der NLA-Gruppe lag im gesamten Verlauf etwas niedriger als bei der EAP-Gruppe. Bei der EAP-Gruppe war 15 Minuten nach Operationsbeginn der systolische Blutdruck um 28 mmHg auf 164 mmHg angestiegen, der diastolische Blutdruck war um 21 mmHg höher als der Kontrollwert. In der NLA-Gruppe blieb der Blutdruck zum Operationsbeginn stabil. Im weiteren Operationsverlauf glichen sich die Blutdruckwerte beider Gruppen wieder etwas an. Nach Extubation lag der systolische Blutdruck in der EAP-Gruppe bei 164 mmHg, in der NLA-Gruppe bei 159 mmHg.

Patient	Geschlecht	Alter	Größe (cm)/ Gewicht (kg)	Art des Eingriffes	OP-Dauer (min.)	Narkose-dauer (min.)
1	w	54	159/62	Nephrocystotomie	8o	1o5
2	w	60	160/69	Ureterreimplantation	8o	1o5
3	w	36	160/55	Ureterotomie	75	120
4	m	43	187/100	Refertilisierung	145	195
5	w	57	161/61	Fistelrevision+ Ureterreimplantation	155	200
6	m	60	165/80	s.p. Vasotomie	90	135
7	w	31	158/52	Nephrolithotomie	275	342
8	w	47	164/85	Pyelolithotomie	150	225
9	m	4o	145/76	Pyelolithotomie	160	210
$\bar{x}$		48	162/71		134	182
s		±11	±11/±16		±64	±76

Patient	MEDIKAMENTE Thalamonal (ml)	Etomidate/ oder Penthotal (p) (mg)	Succinyl-cholin (mg)	Pancuronium (mg)	Droperi-dol (mg)	Fentanyl (mg)
1	1,5	9	60	12	2,5	0,7
2	1,5	15	100	9	5,0	1,0
3	1,0	7,5	60	5	5,0	1,15
4	2,0	(p)500	140	11	7,5	0,9
5	1,0	24	60	10	5,0	1,3
6	2,0	24	80	11	5,0	0,8
7	1,5	(p)350	60	8,5	7,5	1,4
8	1,5	14,5	80	16	15	0,8
9	1,5	15	60	7	7,5	0,7
$\bar{x}$	1,5	16	78	1o	6,7	1,0
s	±0,4	±7	±27	±3	±4	±0,3

Tab. 1: Gruppe 1: Patienten mit Operationen in NLA

Patient	Geschlecht	Alter	Größe (cm)/ Gewicht (kg)	Art des Eingriffes	OP-Dauer (min.)	Narkose-dauer (min.)
1	m	15	155/53	Nephrektomie	60	94
2	m	79	172/75	Nephrektomie	115	155
3	w	72	158/75	Nephrektomie	80	130
4	w	14	167/55	Ureterreimplantation	90	125
5	m	61	184/84	Transvers: Ureterotomie	150	190
6	m	45	174/88	Uretero-Uretero-transversostomie	150	165
7	w	30	168/52	Nephrolithotomie	70	115
8	m	25	176/74	Nephropyeloplastik	105	128
9	m	61	166/69	Urethraplastik	140	160
$\bar{x}$		45	169/70		107	144
s		±24	±9/±13		±34	±30

Patient	MEDIKAMENTE Thalamonal (ml)	Rohypnol (mg)	Succinyl-cholin (mg)	Pancuronium (mg)	ELEKTRO-STIMULATION Frequenz/ Stromstärke (Hz/mA)
1	1,5	1,2	60	8	30/10
2	2,0	1,6	80	8	10/8
3	1,5	1,0	60	10	60/10
4	1,5	1,8	60	10	20/7
5	2,0	1,6	80	11,5	20/15
6	2,0	1,4	100	12	20/10
7	1,5	0,8	60	9	60/15
8	1,5	2,4	80	14	12/12
9	2,0	1,7	80	11	20/10
$\bar{x}$	1,7	1,5	73	10	10-60 Hz
s	±0,3	±0,5	±14	±2	7-15 mA

Tab. 2: Gruppe 2: Patienten mit Operationen in EAP

Ebenso waren die diastolischen Drucke erhöht. Bei beiden Gruppen wurde intraoperativ weder Schwitzen, noch Tränen oder Abwehrbewegungen beobachtet.

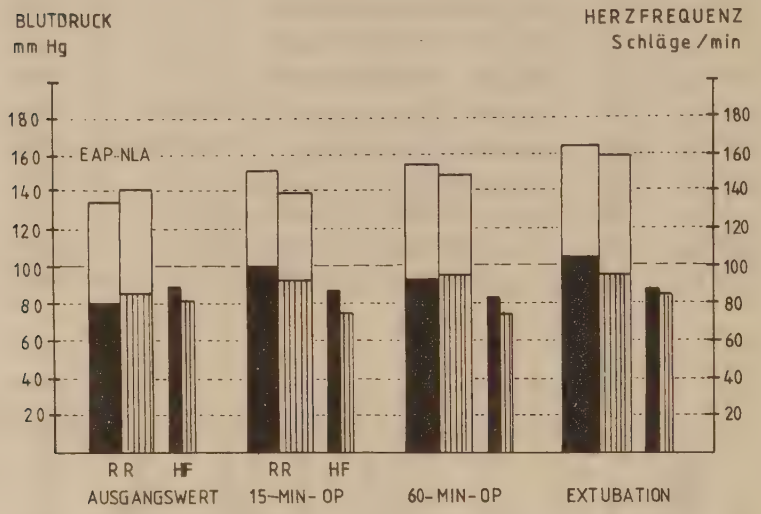

ABB.6 Mittelwerte von Blutdruck und Herzfrequenz in Gruppe 2 (EAP) und Gruppe 1 (NLA). Schwarz für EAP, schraffiert für NLA. Breite Säulen stehen für den Blutdruck (oberer Querstrich ≙ RR systolisch, unterer Querstrich ≙ RR diastolisch. Schmale Säulen stehen für die Herzfrequenz. Beobachtungszeitpunkte - vor Einleitung - 15 und 60 Minuten intraoperativ - bei Extubation - sind unten vermerkt.

Tab. 3 zeigt die entsprechenden Daten der Gruppen 3 und 4, Tab. 5 die der Gruppe 5. Die Eingriffe dauerten bei Gruppe 3 (NLA) und Gruppe 4 (EAP) kürzer als eine Stunde. Neben Operations- und Narkosedauer und Art des Eingriffes ist der Medikamentenverbrauch aufgelistet: Thalamonal^{R} in ml, die übrigen Medikamente in mg. Anwendung von Pentothal^{R} ist mit (p)... in den Tabellen gekennzeichnet. Bei EAP sind angewandte Impulsfrequenz und Stromstärke in der letzten Spalte aufgeführt. Dosierung und Verbrauch entsprechen den Werten bei Gruppe 1 und 2.

Patient	Geschlecht	Alter	Größe (cm)/ Gewicht (kg)	Art des Eingriffes	OP-Dauer (min.)	Narkose-dauer (min.)
Gruppe 3: NLA						
10	w	33	162/50	Nephropexie	57	115
11	w	58	158/65	Marschall-Marchietti	55	75
12	w	65	152/50	Ureterotomie	43	77
Gruppe 4: EAP						
10	m	62	180/70	Urthraplastik	50	155
11	m	35	182/66	Epididymektomie	47	80
12	m	19	174/72	Epididymektomie	50	80

	Thalamonal (ml)	Etomidate/ Pentothal (=p)	Succinyl-cholin (mg)	Pancuronium (mg)	Droperidol (mg)	Fentanyl (mg)
Gruppe 3: NLA						
10	1,0	(p)300	60	4	7,5	0,5
11	1,5	9	80	5	2,5	0,4
12	1,0	(p)250	60	6	7,5	1,2

	Thalamonal (ml)	Rohypnol(r)/ Pentothal (=p)	Succinyl-cholin (mg)	Pancuro-nium (mg)	ELEKTRO-STIMULATION Frequenz/ Stromstärke (Hz/mA)
Gruppe 4: EAP					
10	1,5	(p)425	80	11,5	32/12
11	1,5	(r)1,7	80	10	30/4
12	1,5	(r)2,0	80	8	60/15

Tab. 3: Operationen kürzer als eine Stunde, Gruppe 3 in NLA, Gruppe 4 in EAP: Allgemeine Daten und Medikamenteverbrauch

Patient	Geschlecht	Alter	Größe (cm)/ Gewicht (kg)	Art des Eingriffes	OP-Dauer (min.)	Narkose-dauer (min.)
NLA13	m	68	177/75	s.p.Vasotomie	(115)	(180)
EAP13	m	29	170/67	Uretero-Nephrotomie	(290)	(331)
EAP14	m	51	183/90	Nephro-Lymphadenektomie	(330)	(360)
EAP15	m	48	174/86	Nephro-Lymphadenektomie	(330)	(365)

MEDIKAMENTE	Thalamonal (ml)	Pentothal (p)/ Rohypnol (r) (mg)	Succinyl-cholin (mg)	Pancuronium (mg)	Droperidol (mg)	Fentanyl (mg)	Frequenz/ Stromstärke (Hz/mA)
NLA13	1,5	p400	80	10	7,5	0,95	-
EAP13	1,5	r 2,4	80	14	-	-	60/10
EAP14	2,0	r 1,0	140	12	-	-	30/15
EAP15	1,5	r 2,6	100	16	-	-	25/10

Tab. 4: Gruppe 5: Patienten mit intraoperativer Bluttransfusion

Tab. 4 umfaßt einen Patienten in NLA und 3 in EAP; sie hatten stärkere Blutverluste und nach einer Stunde Operationsdauer wurde ihnen Blut transfundiert. Blutzucker- und Cortisolproben wurden bei diesen Patienten in der ersten Operationsstunde abgenommen, auf die Bestimmung von Wachstumshormon wurde bei ihnen verzichtet, der größere Relaxansverbrauch entspricht der längeren Operationsdauer.

2. Blutzucker

Abb. 7 und Tab. 5a und 5b zeigen das Verhalten der Blutzuckerspiegel in Gruppe 1 und 2. In Abb. 7 sind die Mittelwerte und Standardabweichung für die NLA-Gruppe und EAP-Gruppe zu den verschiedenen Meßzeitpunkten direkt gegenübergestellt. In den Tabellen sind signifikante Änderungen unten vermerkt. Während der gesamten Meßperiode wurde keine Glucose- oder Laevuloselösung infundiert.

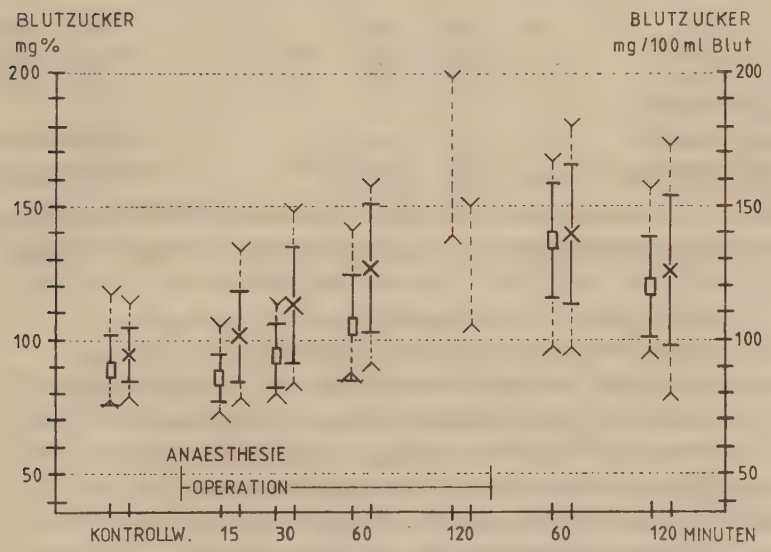

ABB. 7 Blutzuckerverhalten bei urologischen Operationen in NLA und EAP. Die Werte für NLA sind zu den verschiedenen Meßzeitpunkten (Zeit ist unten angegeben) vor die entsprechenden Werte für EAP gestellt. Siehe Tab. 5a und 5b. Zeichen: Mittelwert und Standardabweichung: in NLA ⊢□⊣, in EAP ⊢×⊣, Streuung: >- - - - -< . 2h nach OP-Beginn: Wegen zu geringer Patientenzahl zu diesem Zeitpunkt wurde kein Mittelwert errechnet, deswegen ist nur die Streuung eingezeichnet.

Patient	Ausgangswert	Narkose (30 min.)	intraoperativ (min.)					postoperativ (min.)	
			15	3o	6o	120	180/240	6o	120
1	80	-	79	82	105	-		129	100
2	86	-	92	109	117	-		141	113
3	94	-	105	113	130	-		141	123
4	100	100	87	89	88	97		114	96
5	78	92	88	88	88	90		98	-
6	80	80	78	84	90	-		129	115
7	86	-	86	80	92	97	123/121	165	130
8	117	-	74	98	141	127		167	157
9	78	78	81	100	94	198		145	127
$\bar{x}$	89	-	86	94	105			137	120
s	±13		± 9	±12	±20			±22	±19
Signifikanz zum Vorwert			ns.	ns.	ns.			<0,01	<0,01
zum Ausgangswert			ns.	ns.	<0,05			<0,01	<0,05

Tab. 5a: Glucosespiegel in mg/100 ml Blut: Gruppe 1 (NLA)

Im praemedizierten Zustand lag der Blutzucker der NLA-Gruppe bei 89 mg%, intraoperativ zur 15. Min. bei 86 mg%, zur 3o. Min. bei 94 mg%. Er stieg auffällig nach einer Stunde Operationsdauer gegenüber dem Kontrollwert auf 1o5 mg% an. Eine Stunde nach Narkoseende war der Blutzuckerspiegel um 48 mg % höher als der Kontrollwert; er sank zur zweiten Stunde nach Extubation auf 120 mg % und lag damit um 35 mg% über dem Kontrollwert.

Patient	Ausgangswert	Narkose (30 min.)	intraoperativ (min.)				postoperativ (min.)	
			15	30	60	120	60	120
1	98	98	93	97	105	-	97	80
2	99	103	114	123	157	-	180	173
3	99	-	101	107	137	-	161	157
4	114	-	133	144	158	-	140	114
5	86	-	96	115	127	139	143	135
6	92	-	106	117	131	134	141	130
7	79	-	80	86	97	-	112	103
8	102	117	111	148	141	150	158	125
9	87	-	78	84	92	106	115	117
$\bar{x}$	95		101	113	127		139	126
s	$\pm$10		$\pm$17	$\pm$22	$\pm$24		$\pm$26	$\pm$28
Signifikanz								
zum Vorwert			ns.	<0,01	<0,01		ns.	<0,01
zum Ausgangswert			ns.	<0,05	<0,01		<0,01	<0,05

Tab. 6b: Glucosespiegel in mg/100 ml Blut: Gruppe 2 (EAP)

Bei den Patienten der EAP-Gruppe war der Ausgangswert mit 95 mg% ebenfalls im Normbereich. Ohne Glucoseinfusion lag der Blutzucker 15 Minuten intraoperativ bei 101 mg%, zur 30. Minute war er deutlich angestiegen auf 113 mg%. Dies ist 19% höher als der Kontrollwert. Der Blutzucker stieg weiter auf 127 mg% nach einer Stunde Operationsdauer an (=+ 33% der Kontrolle). Eine Stunde nach Narkoseende war der Blutzucker mit 139 mg% auf den Maximalwert angestiegen und fiel wie in Gruppe 1 zur zweiten Stunde postoperativ deutlich ab auf 126 mg%, womit er um 33% über dem Ausgangswert lag.

In Gruppe 3 (Tab. 7) und 4 (Tab. 8), bei denen die Operation weniger als eine Stunde dauerte, war der Verlauf der Glucosekonzentrationen analog dem Verhalten in Gruppe 1 und 2. In der 45. Operationsminute wurden dabei die letzten intraoperativen Proben genommen. Der Blutzucker in Gruppe 3 (NLA), siehe Tab. 7, hatte intraoperativ nur geringe Anstiege, eine Stunde nach Extubation waren die Werte am höchsten; bei allen drei Patienten lag dieser Wert unter dem entsprechenden Mittelwert von Gruppe 1. Zwei Stunden postoperativ war der Blutzucker ebenfalls niedriger als eine Stunde zuvor, höher als die Ausgangswerte und niedriger als das Mittel der Gruppe 2 zwei Stunden postoperativ.

Gruppe 4 (EAP), siehe Tab. 8, verhielt sich im Blutzuckerverlauf analog zu Gruppe 2 (EAP). Die Operationen waren kürzer als eine Stunde, die Werte intra- und postoperativ waren etwas niedriger als das Mittel in Gruppe 2.

Von den vier Patienten, die wegen stärkerer Blutverluste eine Transfusion erhielten (Gruppe 5), blieb der Patient in NLA blutzuckerstabil, die drei Patienten in EAP zeigten hohe BZ-Anstiege bereits 15 und 30 Minuten nach Operationsbeginn, die letzten Werte vor Transfusion lagen höher als das Mittel der EAP-Gruppe nach einer Stunde Operation.

Die fünf Patienten in NLA (Pat. 4,5,6,9,10 der Tab. 5 und 7), bei denen der Abstand zwischen Narkose- und Operationsbeginn mehr als 30 Minuten betrug, hatten zusammengerechnet einen Ausgangswert von 85 $\pm$ 10 mg%, nach 30 Minuten Narkose 90 $\pm$ 10 mg%, zur 15. Operationsminute dann 85 $\pm$ 5 mg%.

Die entsprechenden fünf Patienten in EAP (1,2,8, 10,12 der Tab. 5 und 7) hatten einen Blutzuckerausgangswert von 95 $\pm$ 7 mg%, nach 30 Minuten Narkose 99 $\pm$ 15 mg% und zur 15. Operationsminute 103 $\pm$ 9 mg%.

Der optische Vergleich zwischen Gruppe 1 und 2 anhand Abb. 7 zeigt, daß im Blutzuckerverhalten sicher keine großen Unterschiede bestehen. Möglicherweise besteht ein etwas früherer Blutzuckeranstieg intraoperativ bei der EAP-Gruppe. Signifikante Anstiege des Blutzuckers gegenüber dem Ausgangswert liegen in der EAP-Gruppe bereits zur 30. Operationsminute, in der NLA-Gruppe (Tab. 5a) erst zur 60. Minute vor.

3. Cortisol

Tab. 6a und 6b und Abb. 8 zeigen das Verhalten der Cortisolspiegel bei Gruppe 1 und 2.

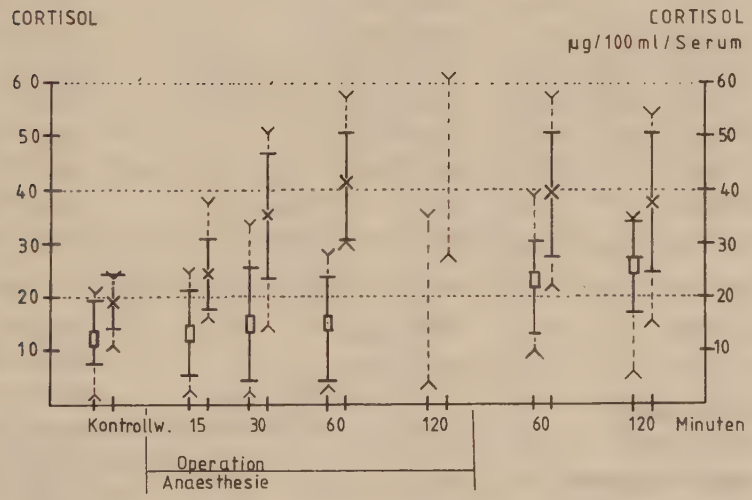

ABB.8

Vergleich des Cortisolverhaltens bei urologischen Operationen in NLA und EAP. Dargestellt sind Mittelwerte und Standardabweichungen -vorangestellt für NLA (|—□—|), als zweite für EAP (|—×—|) - und die Streuung(>--------<). Zeitpunkte sind unten vermerkt. Für 120 Minuten nach OP-Beginn wurde kein Mittelwert errechnet, es ist nur die Streuung gezeichnet. Siehe auch Tab.6a und 6b.

Abb. 8 stellt die Cortisolwerte, Standardabweichungen und gestrichelt die Streubreite der NLA- und EAP-Gruppe direkt gegenüber. Konzentrationen sind in µg Cortisol/100 ml Serum angegeben. Normalwerte für Cortisol sind nach der hier angewandten Methode 5-36 µg/100 ml. Der Unterschied des Verhaltens der Cortisolspiegel unter NLA und EAP wird deutlich.

In den Tab. 6a und 6b sind die Änderungen in % des Ausgangswertes und die Signifikanzen vermerkt.

Patient	Ausgangswert	Narkose 30 min.	intraoperativ (min.) 15	30	60	120	180/240	postoperativ (min.) 60	120
1	14,1		7,3	7,3	8,2			18,3	22,6
2	19,0		24,4	26,2	24,9			25,8	28,2
3	20,3		17,0	19,5	22,3			27,5	30,2
4	19,5	19,6	9,6	7,9	7,0	4,0		16,1	6,1
5	2,0	2,6	2,5	2,5	3,2	6,4		11,3	-
6	11,8	20,7	18,3	16,0	14,1			24,7	26,8
7	10,1		8,6	18,0	20,5	13,6	24,1/26,3	39	34,5
8	10,4		9,4	13,2	7,6	14,5		23,2	26,5
9	13,6	29,7	23,4	33,1	27,5	34,9		30,0	30,0
$\bar{x}$	13,4		13,3	15,9	15,0			23,1	25,6
s	±5,8		±7,7	±9,7	±8,9			±10	±8,6
Signifikanz zum Vorwert			ns.	ns.	ns.			<0,01	ns.
zum Ausgangswert			ns.	ns.	ns.			<0,01	<0,01
Anstieg in % des Ausgangswertes			+3 %	+19%	+12%			+72%	+91%

Tab. 6a: Cortisolspiegel in µg/100 ml Serum: Gruppe 1 (NLA)

Gruppe 1: Der Cortisolspiegel bei Patienten unter NLA betrug anfangs 13,4 µg%, änderte sich intraoperativ im Mittel nicht, stieg eine Stunde nach Extubation bei allen Patienten an und war nach einer weiteren Stunde ungefähr gleich hoch. Dies ist postoperativ eine Zunahme im Vergleich zum Ausgangswert von 91%, zugleich ein deutlicher Anstieg gegenüber den intraoperativen Werten. (Tab. 6a)

Patient	Ausgangswert	Narkose 30 min.	intraoperativ (min.)				postoperativ (min.)	
			15	30	60	120	60	120
1	15,2	13,4	23,8	29,0	45,3		22,2	15,6
2	11,0	8,3	17,2	35,3	48,3		50,3	54,0
3	11,9		16,3	43,3	45,2		46,7	53,7
4	22,3		24,7	26,0	30,0		37,0	42,0
5	23,7		25,8	50,3	57,0	60,5	57,0	45,8
6	19,7		37,3	50,6	45,0	43,0	47,0	35,7
7	21,2		27,2	36,6	40,6		33,5	30,7
8	23,7	19,8	28,3	30,9	35,5	37,8	33,8	39,6
9	23,3		17,0	14,8	31,9	27,7	26,2	22,8
$\bar{x}$	19,1		24,2	35,2	41,0		39,3	37,8
s	±5,1		±6,8	±11,7	±10,7		±11,6	±13,1
Signifikanz zum Vorwert			ns.	<0,05	<0,05		ns.	ns.
zum Ausgangswert			ns.	<0,01	<0,01		<0,01	<0,01
Anstieg in % des Ausgangswertes			+27%	+84%	+114%		+106%	+98%

Tab. 6b: Cortisolspiegel in µg/100 ml Serum: Gruppe 2 (EAP)

Gruppe 2: Die Cortisolspiegel unter Kombinationsnarkose mit Elektroakupunktur verhielten sich anders. Der Ausgangswert war mit 19,1 µg% höher als bei der NLA-Gruppe. Alle Anfangswerte lagen jedoch im Normbereich. Zur 15. Operationsminute war der Cortisolmittelwert 24,2 µg%, stieg auffällig zur 30. Minute auf 35,2 µg%. Gegenüber dem Ausgangswert ist dies eine deutliche Steigerung um 84,3%. Unter den Operationen mit EAP stieg der Cortisolspiegel weiter auf 41 µg%, das ist eine Zunahme zum Kontrollwert von 114,7%. Postoperativ hielten sich die Cortisolwerte eine und zwei Stunden nach Extubation auf fast derselben Höhe, bei 39,3 µg% und 37,8 µg%, und lagen damit ebenfalls höher als bei NLA-Patienten (Tab. 6b).

Patient	Ausgangswert	Narkose (30 min.)	intraoperativ (min.)			postoperativ (min.)		
			15	30	45	60	120	
Glucosespiegel in mg/100 ml Blut								
10	90	98	90	95	104	132	117	
11	99		91	77	86	105	101	
12	90		86	90	90	113	1o7	
Cortisolspiegel in µg/100 ml Serum								
10	13,9	9,1	22,7	28,1	30,4	32,9	33,9	
11	9,9		16,8	12,9	9,6	20,1	22,1	
12	17,3		12,6	13,0	15,7	22,3	24,3	
Wachstumshormonspiegel (hGH) in ng/ml Serum								untere Tagesnachweisgrenze
10	Ø	0,5	7,0	8,9	3,0	13,6	3,8	0,4
11	Ø		Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	0,3

Tab. 7: Gruppe 3 (NLA), Op. kürzer als eine Stunde

Von den drei Patienten in NLA (Gruppe 3, Tab. 7), mit kürzeren Eingriffen hatte einer intraoperativ einen Cortisolanstieg, postoperativ stieg bei allen drei Patienten Cortisol in gleicher Weise an wie bei den Patienten der Gruppe 1.

Patient	Ausgangswert	Narkose 30 min.	intraoperativ (min.) 15	30	45	postoperativ (min.) 60	120	untere Tagesnachweisgrenze
Glucosespiegel in mg/100 ml Blut								
10	91	103	99	110	112	138	127	
11	76		70	68	72	67	71	
12	85	76	96	99	111	96	86	
Cortisolspiegel in µg/100 ml Serum								
10	17,4	14,8	15,0	25,1	35,9	31,9	14,0	
11	9,9		9,1	7,8	8,0	7,9	6,4	
12	12,6	21,2	23,8	25,8	50,3	57,0	61,0	
Wachstumshormonspiegel (hGH) in ng/ml Serum								
10	1,4	0,5	0,4	1,3	2,4	0,7	0,3	0,3

Tab. 8: Gruppe 4 (EAP), Op. kürzer als eine Stunde

In Gruppe 4 (EAP, Tab. 8) änderten sich bei einem Patienten während der ganzen Meßperiode die Cortisolspiegel nicht, während die beiden anderen den gleichen Cortisolverlauf zeigten wie die Patienten mit längeren Eingriffen in Gruppe 2.

Patient	Ausgangs-wert	intraoperativ (min.) 15	30	60
Glucosespiegel in mg/100 ml Blut				
NLA 13	93	96	93	100
EAP 13	90	129	132	158
EAP 14	90	124	137	139
EAP 15	117	127	168	221
Cortisolspiegel in µg/100 ml Serum				
NLA 13	23,3	19,0	17,0	14,1
EAP 13	11,9	34,0	39,7	36,8
EAP 14	12,5	22,3	23,1	22,3
EAP 15	41,9	32,5	43,6	47,9

Tab. 9: Gruppe 5: Patienten mit Bluttransfusion

Bei den Patienten mit Bluttransfusionen (Tab. 4 und 9) hatte der Patient 13 unter NLA sinkende Cortisolwerte, während bei den drei Patienten in EAP (Nr. 13, 14, 15) Cortisol auf hohe Werte während der Operation anstieg.

Faßt man die Patienten zusammen, die über 30 Minuten Anaesthesiezeit vor Operationsbeginn hatten, waren die Cortisolausgangswerte der 5 NLA-Patienten 12,2 $\pm$ 6,4 µg%, nach 30 Minuten NLA war der Cortisolwert 16,3 $\pm$ 10,6 µg% und in der 15. Operationsminute 15,3 $\pm$ 9 µg%. Entsprechende fünf Patienten in EAP hatten einen Ausgangswert für Plasmacortisol

von 16,0 ± 5/ug%, nach 30 Minuten EAP 15,5 ± 5,2/ug%, 15 Minuten nach Operationsbeginn 21,6 ± 5,4/ug%.

4. Wachstumshormon (hGH)

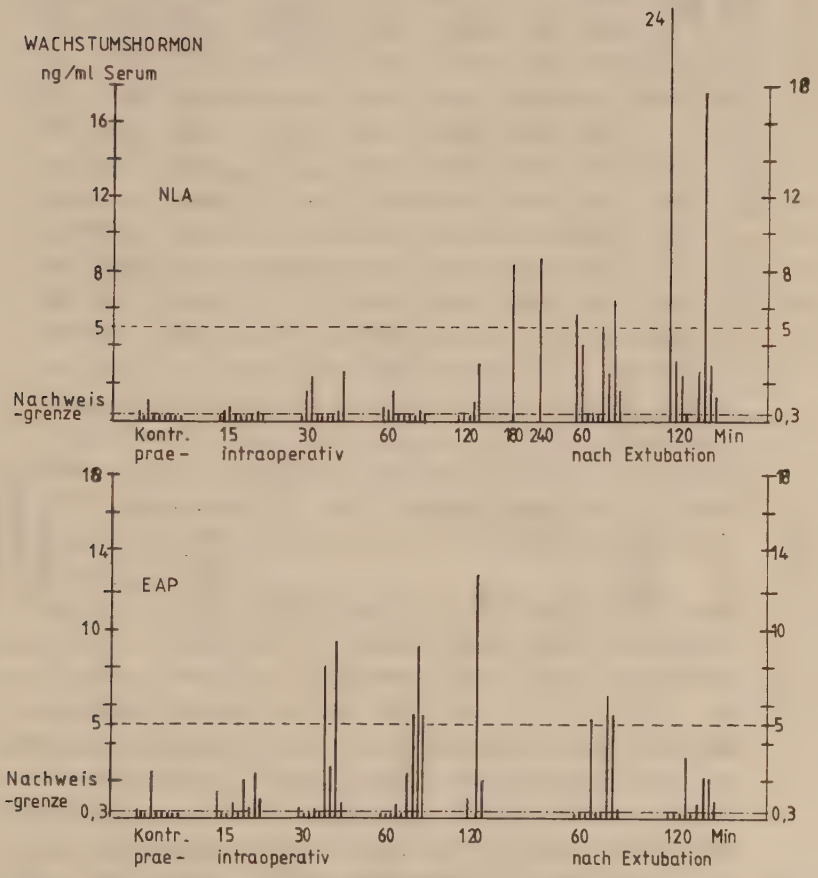

ABB.9 Wachstumshormon (hGH) im Serum bei urologischen Operationen in NLA (oben) und in EAP (unten). Darstellung der Einzelwerte zu den verschiedenen Zeitpunkten (wie unten markiert). Werte unter der jeweiligen Tagesnachweisgrenze sind als kleiner 0,3 ng/ml abgebildet, die untere Nachweisgrenze ist bei 0,3 ng/ml, eine weitere Markierung bei 5 ng hGH eingezeichnet. Siehe Tab. 7a und 7b.

Die Werte für hGH in Gruppe 1 und 2 zeigen die Tab. 10a und 10b und die Abb. 9.

Patient	Ausgangswert	Narkose 30 min.	intraoperativ (min.) 15	30	60	120	180/240	postoperativ (min.) 60	120	untere Tagesnachweisgrenze
1	0,5		ø	ø	0,7			5,7	24	0,5
2	ø		0,5	1,6	0,5			4,0	3,2	0,4
3	1,1		0,8	2,3	1,6			0,3	2,5	0,3
4	ø	ø	ø	ø	ø	ø		0,4	0,3	0,3
5	ø	ø	ø	ø	ø	ø		ø	-	0,3
6	ø	ø	ø	ø	ø			5,0	2,8	0,5
7	ø		ø	ø	ø	ø	8,3/8,6	2,7	17,5	1,1
8	ø		o,4	0,5	0,5	1,0		6,5	3,0	0,3
9	ø	ø	ø	2,6	ø	3,0		1,6	1,3	1,1

Patient	Kontr.	Narkose 30 min.	intraoperativ (min.) 15	30	60	120	postoperativ (min.) 60	120	untere Tagesnachweisgrenze
1	0,4	2,0	1,3	0,4	ø		ø	ø	0,4
2	ø	ø	ø	ø	ø		ø	ø	0,4
3	ø	ø	ø	ø	ø		ø	ø	1,1
4	2,5		0,8	0,5	0,8		5,2	3,2	0,3
5	ø		ø	ø	ø		ø	ø	1,1
6	ø		2,0	7,9	2,4	1,0	ø	0,7	0,4
7	ø		0,5	2,6	5,5		6,6	2,2	0,5
8	ø	1,3	2,3	9,2	9,0	12,9	5,4	2,2	1,1
9	ø		1,0	0,8	3,5	1,7	0,5	0,8	0,3

Tab. 10a (Gruppe 1-NLA) oben und 10b (Gruppe 2-EAP) unten
Wachstumshormonspiegel (hGH) in ng/ml Serum

"ø" bedeutet, daß der Wert dieser Probe unter der jeweiligen Tagesnachweisgrenze lag.

Nach v. WERDER (53) liegen beim Gesunden die Basalwerte von hGH im Serum im Bereich der unteren Nachweisgrenze. Diese lag je nach Ansatz bei 0,3 bis 1,1 ng/ml. Einige Patienten hatten zu keinem Zeitpunkt meßbare hGH-Spiegel. Physiologisch kommen zudem häufig kleine Fluktuationen der hGH-Spiegel vor, deren Ursachen und Bedeutung ungeklärt sind und die sich im Bereich zwischen der unteren Nachweisgrenze und 5 ng/ml bewegen, so daß man nach einem Vorschlag v. WERDER's (53) von einer hGH-Stimulation erst sprechen kann, wenn der Hormonspiegel 5 ng/ml Serum übersteigt.

Gruppe 1 (NLA), Tab. 10a: Zum Kontrollzeitpunkt waren nur zwei Proben im Nachweisbereich. Intraoperativ blieben die Werte niedrig. Fünf Patienten hatten dabei nachweisbare hGH-Spiegel. Pat. 7 mit der längsten Operation hatte in der 3. und 4. Operationsstunde Werte über 5 ng/ml. Postoperativ lassen eine Stunde nach Extubation drei Patienten eine Stimulation erkennen, mit Ausnahme eines Patienten war bei allen hGH meßbar. Zwei Stunden nach Operationsende hatten zwei andere Patienten Werte über 5 ng/ml, und alle Patienten hatten nachweisbare Hormonspiegel (bei Pat. 5 ging die letzte Probe verloren).

Gruppe 2 (EAP), Tab. 10b: Drei Patienten (6, 7 und 8) zeigten intraoperativ stimulierte Hormonspiegel. Durchweg unter der Nachweisgrenze lagen die Hormonkonzentrationen bei Pat. 2, 3 und 5.

Wegen unterschiedlicher Probenansätze und deshalb verschiedenen unteren Tagesnachweisgrenzen ist die Mittelwertberechnung fragwürdig, die statistische Testung unterblieb. Nur bei zwei Patienten in NLA (11, 12), mit kürzeren Operationen wurden die hGH-Spiegel gemessen (Tab. 7): Bei einem dieser Patienten stiegen die Werte intraoperativ (15. Minute: 7,0 ng/ml) (30. Minute: 8,9 ng/ml) an, dann nochmals postoperativ auf 13,6 ng/ml.

Beim Anderen blieben die Hormonkonzentrationen unter der Nachweisgrenze.
Ein Patient mit kurzem Eingriff in EAP (Tab. 8) hatte stets meßbare, aber niedrige hGH-Werte. Fünf Patienten hatten nach 30 Minuten NLA vor Operation keine Änderung zum Ausgangswert; auch bei vier Patienten waren nach 30 Minuten EAP ohne Operation gegenüber Kontrollwert und gegenüber 15-Minuten-Operationswert keine Veränderungen zu finden.

Zusammenfassend läßt sich feststellen, daß die Wachstumshormonverläufe individuell sehr verschieden waren. In 30 Minuten Narkose allein kam es zu keiner Änderung. Etwa die Hälfte aller Patienten in NLA wie EAP ließen weder intra- noch postoperativ eine hGH-Stimulation erkennen. Unterschiede zwischen beiden Gruppen sind sicher nicht sehr groß, unter EAP zeigten intraoperativ mehr Patienten deutlich erhöhte hGH-Werte. Stärkere Anstiege hatten nur zwei Patienten nach NLA zwei Stunden nach Extubation; zu diesem Zeitpunkt war bei keinem der EAP-Patienten hGH erhöht.

IV. DISKUSSION

1. Kombinationsanaesthesie mit Elektroakupunktur als klinische Anaesthesiemethode

Die EAP war in unserem Institut zur Zeit der vorgelegten Untersuchungen bereits bei mehr als 100 Operationen klinisch erprobt worden. Kreislaufreaktionen, besonders zu Operationsbeginn, wie in Abb. 6 beschrieben, waren in vielen Fällen unter EAP zu beobachten. Das Blutdruckverhalten stabilisierte sich aber nach 20 - 30 Minuten Operationszeit rasch, so daß nur in sehr seltenen Fällen auf andere Narkosemittel zurückgegriffen werden mußte. Genaue Messungen des Kreislaufverhaltens im Vergleich NLA zur hier angewandten EAP finden sich bei FRANZECK (9). Ähnliche Kreislaufveränderungen bei Kombinationsanaesthesien mit Elektroakupunktur werden von HERGET et al (18) beschrieben: Anstiege von 20 - 30% bei Blutdruck und Herzfrequenz in Elektroanalgesie besonders zu Operationsbeginn. DOENICKE et al (7) beobachteten intraoperativ große Blutdruckamplituden bei Verwendung von Elektroakupunktur zur Anaesthesie. Dieser erhöhte intraoperative Sympathicotonus ist nach Ansicht dieser Autoren Ausdruck dafür, daß sich mit Nadelung und Elektrostimulation keine völlige Schmerzfreiheit, sondern lediglich Hypalgesie erreichen läßt. Zwar bleiben bei den Patienten der Gruppe 2 die Herzfrequenzen gleich, aber die Blutdrucksteigerungen dieser EAP-Patienten zu Operationsbeginn erklären sich ebenfalls am ehesten durch erhöhten Sympathicotonus. Die Anaesthesie verläuft flach. Andere Zeichen für zu geringe Analgesie, wie Schwitzen oder Tränen, konnten wir nicht beobachten. Die Kombination Elektrostimulation bestimmter Ohrpunkte mit Lachgas in niedriger Dosierung und Relaxation scheint

ausreichend, auch lange und schwere Eingriffe zu meistern. Neben der Einsparung potenter Analgetika erscheint klinisch am meisten erwähnenswert, daß die Patienten postoperativ viel rascher zu mobilisieren waren. Den Wert der Elektrostimulation glauben wir darin bestätigt zu sehen, daß in früheren Fällen bei versehentlicher Unterbrechung des Stimulationsstroms durch Lösen von Stromklemmen vermehrt Tränen und Schwitzen zu bemerken war. Wie PAUSER et al (40) berichteten, ist es nach Nadelungen beidseits der oberen Wirbelsäule bei Eingriffen am Herzen möglich, über lange Phasen der Operation ohne Lachgas auszukommen. Ein ähnlicher Versuch wurde bei der hier vorgestellten EAP nicht unternommen. Die Frage, ob es auf exakte Nadelpositionen ankommt, ob nur diese Punktekombination bei urologischen Eingriffen wirksam ist, auch die Frage nach Vor- oder Nachteil der hier angewandten Stromform kann aus unserer Sicht nicht beantwortet werden. Will man nämlich Stellenwert von Nadelung und Elektrostimulation bei dieser EAP exakt angeben, muß die hier durchgeführte Basisnarkose allein bei ähnlichen Operations- und Patientengut durchgeführt werden - ein entsprechender"Leerversuch"steht bisher aus und wäre nur bei Freiwilligen ethisch vertretbar.

2. Vergleichbarkeit der Gruppen

Bezüglich Alter, Größe, Gewicht, Operations- und Narkosedauer sind Gruppe 1 und 2 durchaus vergleichbar (Tab. 1 u. 2). Wie ebenfalls aus Tab. 1 und 2 hervorgeht, sind Art und Schwere der operativen Eingriffe etwa gleich. Das Überwiegen weiblicher Patienten in NLA, männlicher Patienten in EAP wäre möglicherweise durch prospektive Zuordnung der Patienten nach Zufallszahlen zu

verhindern gewesen. Bei Stoffwechselreaktionen und hormonellen Reaktionen auf Narkose und Operation sind nirgends in der Literatur Geschlechtsdifferenzen beschrieben, für die Bewertung der Ergebnisse scheint also dieser Umstand nicht bedeutend zu sein. Auch die Dosierung von Relaxantien wurde bei beiden Gruppen gleich gehandhabt (Verbrauch siehe Tab. 1 u. 2), und auch das Beatmungsgemisch war bei beiden Gruppen gleich. Zur Einleitung wurden unterschiedliche Pharmaka verwendet: Etomidate, gelegentlich Thiopental wurde bei NLA, Flunitrazepam (Rohypnol^{R}) wurde bei EAP angewandt. Etomidate ist kurz wirksam, wirkt nicht analgetisch. Bei früheren EAP-Anaesthesien mit Etomidateeinleitung an unserem Institut hatten einige Patienten einzelne Phasen der Operation erinnert und dies als sehr störend empfunden. Das nunmehr angewandte Flunitrazepam bringt eine etwas längere Schlafdauer, vor allem aber postoperativ komplette Amnesie für das gesamte Operations- und Narkosegeschehen. Flunitrazepam bleibt aber länger (Halbwertszeit = ca. 19 Stunden) im Körper als Etomidate und soll die Fähigkeit haben, zentral angreifende Analgetika zu verstärken (45). Nach Berichten von KURKA (19) lassen sich mit Flunitrazepam, Lachgas/Sauerstoffbeatmung und Relaxation "auch längerdauernde Eingriffe klaglos durchführen". Der Autor empfiehlt dabei aber kurzfristig einen höheren Lachgasanteil im Beatmungsgemisch (3-4:1) als bei EAP angewendet wurde, und zusätzliche kleine Fentanylgaben. Bei unseren Untersuchungen mit EAP war der Lachgasanteil niedriger (1:1 oder 2:1), keine anderen Analgetika außer Lachgas und Elektroakupunktur wurden angewandt. Daß dem Flunitrazepam im Verlauf der EAP im Gegensatz zu Etomidate ein analgetischer Effekt zukommt, wäre denkbar. Es ist uns aber bisher keine Untersuchung bekannt, welche den Einfluß von

Flunitrazepam oder Etomidate auf Blutzucker, Cortisol oder hGH abschätzen läßt. Der wesentliche Unterschied zwischen beiden Gruppen scheint der Ersatz von DHB/Fentanyl bei NLA durch Elektroakupunktur bestimmter Ohrpunkte bei EAP zu sein. Da die Ausdehnung der Operationen bei beiden Gruppen in etwa gleich war, sollten Unterschiede in Stoffwechsel- und Hormonreaktionen im wesentlichen auf die Unterschiede in der Anaesthesieführung zu beziehen sein.

3. Blutzucker

3.1 Physiologie

Die Blutzuckerhöhe ist abhängig

a) von exogener Zufuhr,
b) von der Stoffwechselleistung der Leber und deren Energieangebot an das Blut,
c) von der Glucoseverwertung außerhalb der Leber und bei höheren Blutzuckerspiegeln,
d) von Verlusten durch die Nieren.

Die Nierenschwelle, bei Stoffwechselgesunden etwa 180 mg %, wurde von der Blutzuckerhöhe der hier aufgeführten Patienten im allgemeinen nicht überschritten. Alle Patienten waren nüchtern und es wurden während des Beobachtungszeitraumes keine Kohlehydratlösungen infundiert. Die hier gefundenen Blutzuckerveränderungen müssen also vom Leberstoffwechsel oder der peripheren Glucoseverwertung herrühren. Diese Vorgänge werden hormonell durch Insulin gesteuert, dazu antagonistisch von Adrenalin, in geringerem Maße von Noradrenalin, von Glucagon, Cortisol und hGH. Weitere Einflußmöglichkeiten auf den Blutzuckerhaushalt bestehen in der Sauerstoffversorgung der Gewebe, in intrazellulären pH-Änderungen und Bereitstellung energiereicher Phosphatbindungen. Nach schweren Verletzungen, haemorrhagischem Schock, Operationen stellte SCHULTIS (44) folgende Veränderungen fest:

Gluconeogenese aus Proteinabbauprodukten, Verminderung der Glycogenreserven der Leber, Erhöhung des Blutzuckerspiegels, erniedrigte Glucosetoleranz, relative Insulinresistenz, gelegentlich Glucosurie und Abnahme des respiratorischen Quotienten, was einer Verlagerung des Stoffwechsels von Kohlehydratverwertung auf vermehrte Fettverwertung anzeigt. Die Reaktion des sympathico-adrenalen Systems mit Adrenalin- und Noradrenalinausschüttung wird als wesentliche Ursache dieser Veränderungen angesehen (5,44). MÜNCHEN (22) weist darauf hin, daß das Lebergewebe selbst empfindlich auf Sauerstoffmangel mit Glycogenmobilisierung reagiert, daß CO_2-Retention zu vermehrter Adrenalinfreisetzung führen kann und daß Abkühlung die Blutzuckerspiegel erhöht. Der gleiche Autor (22) zeigte auch an Einzelbeispielen, daß bei flacheren Narkosen mit wahrscheinlich unzureichender Analgesie höhere Blutzuckeranstiege intraoperativ zu erwarten sind.

3.2 Blutzucker während Narkosen und Operation (Fremdbefunde)

Von den vielen Veröffentlichungen über Blutzuckerverhalten während Operationen und Narkosen können hier nur einige wenige, mit besonderer Berücksichtigung der NLA wiedergegeben werden. (Siehe auch Tab. 11). Nach Befunden von CLARKE et al (5) tritt unter Thiopental/Lachgasnarkosen allein innert einer Stunde keine Blutzuckererhöhung auf. Operationen führen dann zu Blutzuckeranstiegen. Die Höhe des Anstiegs hängt mit von der Schwere der Operation ab. RUDOLPH et al (41) fanden, daß der Blutzucker bei Angiographien etwa gleich langsam in NLA wie in Halothannarkosen ansteigt. Den Messungen von SCHOLZ (46) ist zu entnehmen, daß Blutzuckerveränderungen mit zunehmender Operationsdauer ausgeprägter werden und daß bei gleicher Anaesthesie und gleichen Operationen Glucoseinfu-

Autor	Methode	Zahl der Patienten	Anmerkung/ Infusion
CLARKE (5)	Thiopent/N_2O	(20)	-
-"-	-"-+"leichte" Op.	(10)	-
-"-	-"- + abdom. Op.	(30)	-
-"-	Thiopent/NLA+abd. Op.	(10)	-
RUDOLPH (41)	NLA-Angiographien	(23)	-
-"-	Halothan-Angiogr.	(25)	-
OYAMA (37)	DHB/Pethidin/N_2O	(22)	+25g Glucose/2h
SCHOLZ (46)	NLA + Glucoseinfus.	(30)	+46,5gGlucose/5h
-"-	NLA	(30)	Ringerslactat
MÜNCHEN (22)	NLA	(13)	keine Laevulose
HERGET (18)	NLA-Herzoperation	(25)	Extrakorporal-
-"-	Akupunktur-Herzop.	(25)	kreislauf:Glucose-menge?
Eigene Bef.	NLA	(9)	
	EAP	(9)	

Methode (Reihenfolge wie oben)	Kontr.	Narkose 30-45'	Operation 30'	Operation 60'	Operation 2-4h	Nach OP
Thiopent/N_2O	92	95	-	-		-
-"-"leichte"Op.	85	-	95*	95*	-	-
-"-/abd. Op.	91	-	110*	129*	-	
Thiop/NLA/abd.Op.	86	-	111*	129*	-	-
NLA/Angiogr.	85	-	96*	111*	114*	-
Halothan/Angiogr.	78	-	89*	98*	1o3*	-
DHB/Pethidin/N_2O	102	156*	167*	159*	-	177*
NLA+Glucose	90	121*	-	153*	194-250	215*
NLA	102	102	-	113*	142-147	138*
NLA	103	-	-	128	-	156
NLA-Herzop.	141	-	156	-	594-408	362
Akupunktur-Herzop.	107	-	125	-	198-360	277
NLA	89	-	94	105*	-	137*
EAP	95	-	113*	127*	-	139*

Tab. 11: Blutzuckerverhalten während Narkosen und Operation. Blutzuckerangaben in mg%, signifikante Erhöhungen über den Ausgangswert als * vermerkt.

sionen zu ungleich höheren Blutzuckeranstiegen führen. OYAMA und TAKIGUCHI (37) fanden Blutzuckeranstiege nach DHB/Pethidin/N_2O-Anaesthesie allein und weitere Anstiege in darauffolgenden Operationen. Da Glucose infundiert wurde, diskutieren sie Glucosetoleranzminderung bei dieser Narkosetechnik. Durch standardisierte Glucosetoleranzteste konnte FOX (8) bei orthopädischen Operationen unter NLA eine deutliche Abnahme der Glucosetoleranz sichern und stärkere Glucosetoleranzminderungen nach zusätzlichen Adrenalininjektionen und bei Patienten mit extrem hohen Fentanyldosen sichern. Der unter NLA verminderte Grundumsatz wird als weitere Ursache der Glucosetoleranzminderung in NLA diskutiert (8). Der hyperglycämische Effekt von Fentanyl soll bei üblicher NLA durch die alpha-blockierenden Eigenschaften von Droperidol antagonisiert werden. Die Bedeutung nervaler Afferenzen aus dem Operationsgebiet für Blutzuckeranstiege unterstreicht die Beobachtung, daß in Spinalanaesthesie hoher Periduralanaesthesie und nach Ganglienblockade keine intraoperativen Blutzuckeranstiege beobachtet wurden (44). HERGET et al (18) beobachteten günstigere Blutzuckerwerte unter Akupunktur als unter NLA bei Eingriffen am offenen Herzen.
Da die Ausgangswerte stark variieren und keine Angaben über zugeführte Glucosemengen (Extrakorporalkreislauf!) gemacht sind, fällt es schwer, die gemessenen Blutzuckerveränderungen auf die Narkoseverfahren zu beziehen. Keine signifikanten Änderungen der Insulinspiegel fand OYAMA und TAKIGUCHI (37) bei Narkosen mit DHB/Pethidin/N_2O und darauffolgenden Operationen, obwohl langsame Glucoseinfusion und ansteigende Blutzuckerspiegel Insulinanstiege erwarten ließen. Da nach ALLISON (1) exogen zugeführten Adrenalin eine Hemmung der Insulinantwort auf Glucoseerhöhung verursacht, könnte das Ausbleiben von Insulinanstie-

gen durch sympathico-adrenale Reaktionen während Narkosen, auch während NLA bedingt sein. Nach Berichten von GÖTT und KLENSCH (12) können Katecholaminanstiege während NLA nicht am Kreislaufverhalten abgelesen werden: Die Autoren fanden intraoperative Plasmakatecholaminanstiege auf das 2-3-fache des Ausgangswertes, Blutdruck und Herzfrequenz intraoperativ dabei aber unverändert. Postoperativ dagegen waren hohe Katecholaminspiegel stets mit erhöhtem Blutdruck und Pulsanstiegen verbunden. Auch andere Autoren (15, 50) wiesen Katecholaminerhöhungen während Operationen in NLA nach. Zusammenfassend lassen Literaturbefunde Folgendes erwarten: Unter NLA steigt während Narkose allein der Blutzucker nicht an, ebenso nicht bei flachen Allgemeinnarkosen. Glucose- (46) oder Laevuloseinfusionen (22) während Narkosen überlagern endogene Stoffwechselvorgänge und verursachen möglicherweise ein falsches Bild von Anaesthesieauswirkungen. Für die meisten Anaesthesietechniken sind intra- und postoperativ Blutzuckererhöhungen zu erwarten, in NLA bei Vermeidung zuckerhaltiger Infusionen ein Anstieg von 10-30 mg% nach einer Operationsstunde (22, 30). Operationsdauer und -schwere bestimmen neben der Anaesthesietechnik die Höhe der Blutzuckeranstiege intraoperativ. Auch in NLA scheint das sympathico-adrenale System bedeutenden Einfluß auf die Stoffwechsellage zu haben. Unmittelbar postoperativ ist das Blutzuckerverhalten nicht einheitlich, gegenüber den Ausgangswerten sind die Blutzuckerspiegel stets erhöht.

3.3 Blutzucker - Eigene Befunde

Ohne Glucoseinfusion verhielten sich die Blutzuckerspiegel bei den Patienten in NLA (Gruppe 1, Tab. 5a und 5b, Abb. 7) so, wie nach Literaturangaben zu erwarten war. Fünf Patienten zeigten nach 30 Minuten Anaesthesiezeit allein keine Blutzucker-

veränderung (+ 5 mg%). Die Ausgangswerte lagen bei der EAP-Gruppe nur gering höher, aber alle Werte lagen im Normbereich. Nach 30 Minuten Anaesthesiezeit ist bei fünf Patienten in EAP gegenüber NLA kein Unterschied festzustellen: in EAP + 4 mg%, in NLA + 5 mg% (im Vergleich zu den Ausgangswerten). Demnach scheinen Nadelung und Elektrostimulation keinen eigenen Hyperglycämieeffekt zu haben. Die Anzahl der Patienten ist mit je 5 zu gering, um eine statistische Aussage machen zu können. Bei Elektrostimulation bestimmter Körperpunkte (nicht Ohrpunkte) ohne Operation und ohne Basisnarkose fanden auch DOENICKE et al (7) keine Veränderungen der Blutzuckerspiegel.

In NLA steigt der Blutzuckerspiegel während Operation nur gering und langsam an. Die mittlere Erhöhung um 16 mg% nach einer Stunde Operation liegt im unteren Bereich des Erwarteten. Zu diesen nur geringen Anstiegen trug wahrscheinlich mit dazu bei, daß bei der Narkoseführung bei beiden Gruppen auf ausreichende Ventilation zur Vermeidung von Hypoxie und ausreichende Infusionsmengen zur Vermeidung von Hypovolämie geachtet wurde.

Der Glucoseverlauf der EAP-Gruppe (Tab. 5b und Abb. 7) zeigt geringe Unterschiede zum Verlauf in NLA. Unter EAP finden sich bereits deutliche Anstiege nach 30 Minuten Operationsdauer, in NLA nach einer Stunde. Nach einer Operationsstunde liegt der Blutzucker um 33 % höher als der Ausgangswert, bei NLA nur um 18 %. Der Anstieg in der EAP-Gruppe liegt damit ungefähr in der Größenordnung, wie sie CLARKE et al (5), (Tab. 11) bei abdominellen Eingriffen in NLA/Thiopental/N_2O oder Thiopental/N_2O-Anaesthesien beobachteten. Ob dies ein echter Unterschied zwischen EAP und NLA ist, läßt sich ohne statistische Sicherung nicht entscheiden. Berücksichtigt man den deutlichen Blutdruckanstieg der Patienten zu Operationsbeginn unter EAP (Abb. 6), so lassen sich

nach 30 Minuten Blutzuckeranstiege als Folge sympathkotoner Reaktion durchaus vermuten. Da keine Katecholamine gemessen wurden, muß diese Vermutung offen bleiben. Daß auch die Blutzuckeranstiege in NLA durch Katecholaminausschüttung bedingt sein können, wurde bereits erörtert. Mit der Operationsdauer steigt bei allen Patienten der Blutzucker.
Eine Stunde nach Extubation hatten fast alle Patienten höhere Blutzuckerwerte als intraoperativ. Nachlassen der Analgesie durch Wegfallen der Fentanyl-, Akupunktur- und N_2O-Wirkung, sowie flachere Atmung mit Hyperkapnie und Hypoxie sind die wahrscheinlichen Ursachen. Wie besonders deutlich aus Abb. 7 hervorgeht, ist der postoperative Blutzuckerverlauf in der EAP-Gruppe mit dem in der NLA-Gruppe praktisch identisch. Unsere Befunde ergeben kein günstigeres Blutzuckerverhalten in EAP im Vergleich zu NLA, wie dies HERGET et al (18) bei offenen Herzoperationen angeben. Da aber bei dieser Untersuchung mit der extrakorporalen Zirkulation sicher größere, nicht näher angegebene Glucosemengen infundiert wurden, dürften die beschriebenen Blutzuckeranstiege auf 360-594 mg% nach 2-4 Stunden Operation eher durch das Infusionsschema beeinflußt sein, als durch unterschiedliche Anaesthesie. Auch Cortisol kann an den Blutzuckersteigerungen intraoperativ beteiligt sein. Neben vermehrter Neubildung von Glycogen und Glucose in der Leber hemmt es auch die hexokinasebedingte Glucosephosphorylierung, womit Glucose in der Zelle fixiert wird. Da Cortisol bei den Patienten der EAP-Gruppe gegenüber der NLA-Gruppe intraoperativ wesentlich höher liegt, könnte es einen früheren Blutzuckeranstieg in der EAP-Gruppe mitverursachen. Welche Rolle den Relaxantien auf Blutzucker- Cortisol- und hGH-Spiegel zukommt, wurde kaum untersucht. Mögliche Auswirkungen von Succinylcholin, welches Ganglien und Nebennierenmark stimulieren kann, werden durch Vorinjektion, eines nicht depolarisierenden Relaxans, wie auch bei unseren Untersuchungen praktiziert, gemindert (47).

4. Cortisol

4.1 Physiologie

Cortisol wird in der Nebennierenrinde (NNR) synthetisiert und rasch sezerniert (20). Im Kreislauf ist Cortisol an Transcortin (= cortisol-binding-globulin), in geringerem Maß an Albumin gebunden, nur ein kleiner Teil ist frei und damit biologisch aktiv. Freies Cortisol steht mit gebundenem im Gleichgewicht. Die Bestimmung von Cortisol mit kompetitiver Proteinbindungsmethode (Tab. 12: "CBG") erfaßt "freies", d.h. nicht konjugiertes Cortisol und Corticosteron. Diese beiden Steroide werden ebenfalls bei Bestimmung der "freien" 11-Hydroxycorticosteroide (in Tab. 12 als "11-oH" angegeben) erfaßt. Die Bestimmung der "freien" 17-Hydroxycorticosteroide (in Tab. 12: "17-oH") erfaßt daneben deren Tetrahydroderivate. Da aber Cortisol im menschlichen Plasma mengenmäßig vorherrschend ist, sind die Unterschiede der verschiedenen Labormethoden im allgemeinen nicht groß. Cortisolsynthese und -freisetzung werden durch das Hypophysenvorderlappenhormon ACTH kontrolliert. Dessen Steigerung führt innerhalb von Minuten zu Cortisolerhöhungen im Plasma. ACTH-Sekretion wird nach allgemeiner Meinung fast ausschließlich über die Eminentia mediana des Hypothalamus durch Sekretion eines Neurohormons (CRF) ausgelöst. ACTH und Cortisol haben einen gleichsinnigen Tagesrythmus mit Maximum morgens und allmählichem Abfall im Tagesverlauf. Bei Mensch und Tier führen Noxen aller Art zu erhöhter ACTH-Sekretion. Afferenzen aus verschiedenen Teilen des Gehirns vermitteln die Antworten auf Angst/Furcht oder auf Verletzungen (51). Wie man aus Versuchen mit Nebennierenentfernungen weiß, ist der Anstieg von Cortisol und ACTH im Serum bei Streßsituationen zum Überleben notwendig. Diskutiert wird, ob es der Schmerz oder die organische Läsion ist, welche die

stärksten Corticosteroidanstiege hervorruft. Unter Narkosebedingungen kommt es nach SANDBERG et al (48) zu Umverteilung zwischen gebundenen und ungebundenen Steroidkonzentrationen im Serum aufgrund veränderter Eiweißbindung, zu verzögertem Cortisolabbau in der Leber und zu verzögerter Ausscheidung der Derivate durch die Nieren. Diese Abbauverzögerung verlängert individuell sehr unterschiedlich die Halbwertszeit von Cortisol (normal: 60-90 Minuten) (48). Zumindest in der Anfangsphase der Operation ist für die Cortisolerhöhungen die Mehrsekretion der Nebennierenrinde als direkte Folge von ACTH-Ausschüttung quantitativ ausschlaggebend, erst im weiteren Verlauf und postoperativ können erwähnte Mechanismen zum Tragen kommen.

4.2 Cortisolverhalten bei Narkosen und Operationen-Fremdbefunde

Daß Operationen mit Cortisolerhöhungen einhergehen, ist aus vielen Veröffentlichungen bekannt. In der Regel erhöhen sich die Cortisolspiegel intraoperativ schrittweise, bleiben nach der Operation erhöht und kehren innerhalb von 24 bis 72 Stunden in den Normbereich zurück (43). Beeinflußt wird diese Reaktionsweise durch Schwere und Dauer der Operationen (4) und die Anaesthesiemethode. Einige Narkoseformen, wie Aether- oder Halothannarkosen (32, 39), erhöhen bereits ohne Operation die Cortisolspiegel, die meisten Anaesthesietechniken können intraoperative Cortisolanstiege nicht verhindern. Die Bedeutung afferenter nervaler Impulse für diese Cortisolreaktion belegen Befunde von SCHÄDLICH (43), der Cortisolanstiege weder während Narkosen noch während darauffolgenden Operationen bei Epidural- und Spinalanaesthesien, bei tiefer Hypothermie (Tab. 12) oder bei Querschnittsgelähmten fand. Eine - an der Zahl der Veröffentlichungen gemessen - kleine Zusammenstellung von Cortisolmessungen während Narkosen und Operationen gibt die Tab. 12: Ausgangswerte, Messungen

Autor	Methode	Zahl der Fälle	Labor-meth.	%-ualer Anstieg nach 1h Op
OYAMA (34)	Methoxyflurane	(11)	CBG	+ 47 %
OYAMA (29)	Ethrane	(15)	CBG	+ 85 %
VIRTUE (51)	Thiopent/N_2O	(10)	17oH	-
	-"- + "leichte" Op.	(10)	17oH	+ 88 %
	-"- + abdom. Op.	(20)	17oH	+ 178 %
OYAMA (38)	Pethidin/DHB/N_2O	(22)	CBG	+ 42 %
GEORGE (10)	4mg/kgMorphin/Herzop.	(5)	17oH	-
	1mg/kgMorphin/abd. Op.	(7)	17oH	+ 98 %
	Halothan/abdomin. Op.	(8)	17oH	+ 150 %
HELMREICH(17)	Inhalationsnarkosen	(12)	17oH	
SCHÄDLICH(43)	Allgemeinanaesth./abd.	(38)	11oH	+ 108 %
	Halothan/Hirnop./Hypoth.	(25)	11oH	-
OYAMA (30)	Pentazozine/DHB/N_2O	(19)	CBG	+ 94 %
Eigenbef.	NLA	(9)	CBG	+ 19 %
	EAP	(9)	CBG	+ 115 %

Methode	Kontr.	Narkose 30-45'	Operation 30'	60'	(2-4h)	Nach Op
Methoxyflurane	15	18	22*	23*		24*
Ethrane	10	11	16	19*	(22*)	26*
Spinalanaesthesie	12	11	-	16		-
Thiopent/N_2O	13	11	-	-		-
-"- "leichte" Op.	16	-	23*	30*		-
-"- + abdom. Op.	14	-	30*	39*		-
Pethidin/DHB/N_2O	15	18	22*	22*	(23*)	23*
4 mg/kg Morphin/Herzop.	14	-	13	14	(9)	-
1 mg/kg Morphin/abd. Op.	9	-	12	17	(17)	-
Halothan/abdom. Op.	11	-	21	28	(28)	-
Inhalationsnarkosen	16	17	-	-	(34-42)	-
Allgem.Anaesth/abdom. Op.	12	12	-	23		24
Haloth/Hypothermie/Hirn	16	19	-	15		16
Pentazozine/DHB/N_2O	16	21*	30*	30*	(33*)	31*
NLA --	13	-	16	15		23*
EAP --	19	-	35*	41*		40*

Tab. 12: Cortisolverhalten während Narkosen und Operation, Fremd- und Eigenbefunde. Angaben in µg Cortisol/100 ml Serum. Signifikante Abweichungen vom Kontrollwert sind mit * markiert, soweit vom Autor angegeben. Bei Labormethoden steht CBG für kompetitive Proteinbindungsmethode, 11oH für 11-Hydroxycorticosteroide, 17oH für 17-Hydroxycorticosteroide. Die Reihenfolge ist oben und unten gleich.

nach 30 oder 45 Minuten Anaesthesie, intra- und postoperative Cortisolmessungen sind darin für verschiedenste Anaesthesieverfahren zusammengestellt. Die Labormethode wird angegeben und die prozentuale Steigerung des Cortisolwertes nach einer Stunde Operation errechnet. Messungen von OYAMA et al bei Methoxyflurane (34) und Ethrane (29), sowie von HELMREICH et al (17) und SCHÄDLICH (43) geben einen Eindruck des Cortisolverhaltens bei Allgemeinnarkosen. Bei Spinalanaesthesien fand VITRUE (51) nur sehr geringe Anstiege. OYAMA (27) beobachtete geringe Cortisolanstiege bei Spinal- und Epiduralanaesthesien. Er führt sie auf die psychische Belastung bei diesen Anaesthesieverfahren zurück. OYAMA et al (31) zeigten auch, daß "emotioneller Streß", Aufregung und Erwartungsangst vor Narkose und Operation zu Cortisolerhöhungen führen kann. Dies ließ sich durch geeignete Prämedikation verhindern. Die Befunde von CLARKE et al (4) zeigen, daß Thiopental/N_2O-Anaesthesien über eine Stunde zu keinem Cortisolanstieg führen, und daß das Maß der Cortisolanstiege bei gleicher Anaesthesie von der Schwere der Operation mitbestimmt wird. Befunde von GEORGE et al (10) zeigen, daß sich durch Morphin bei gleichem Operationsgut der intraoperative Cortisolanstieg wesentlich niedriger halten läßt als durch Inhalationsnarkosen. Hohe Dosierung von Morphin (4 mg/kg KG) vermag sogar jegliche intraoperative Cortisolsteigerung zu unterdrücken. OYAMA et al berichteten von Cortisolanstiegen bei zwei Anaesthesieverfahren (30, 38), die der NLA ähnlich sind: Unter Pentazozin - DHB - N_2O erhöhte sich Cortisol bereits während Anaesthesie allein. Die während Operation erreichten Cortisolwerte hatten etwa die gleiche Höhe wie bei Ethranenarkosen und wie bei Thiopental/N_2O-Anaesthesien bei leichten abdominellen Operationen (4). Unter Pethidin/DHB (38) (Tab. 12) waren die intraoperativen Anstiege wesentlich geringer. Bei Verwendung von Thalamonal

dagegen fanden DOBKIN et al (6) bei intraabdominellen Operationen Blutzucker-, NNR-Steroide- und Katecholaminanstiege auf das Doppelte des Kontrollwertes. Nach Berichten von SCHÄDLICH (43) können hochdosierte, repetitive Gaben von Pethidin (Dosis 50-200 mg/Operationsstunde!) intraoperative Cortisolanstiege verhindern. Die in Tab. 12 aufgeführten postoperativen Cortisolwerte wurden unmittelbar nach Extubation bis eine Stunde danach gemessen. Sie sind allgemein auf gleicher Höhe wie die letzten intraoperativen Werte.
Zusammenfassend läßt sich feststellen, daß bei nicht unterbrochenen Afferenzen aus dem Operationsgebiet bei Allgemeinnarkosen intraoperativ nach ein bis zwei Stunden Cortisolanstiege deutlich sind. Für Morphin und Morphinabkömmlinge dagegen wurden von einigen Autoren das Fehlen oder eine deutliche Minderung der intraoperativen Cortisolantwort gefunden.

4.3 Cortisol - Eigene Befunde

Während beim Blutzuckerverhalten Unterschiede zwischen EAP und NLA nur angedeutet sind, springen die Unterschiede im Cortisolverhalten ins Auge. Tab. 6a und 6 und Abb. 8 zeigen dies deutlich. Die Ausgangswerte der NLA-Gruppe liegen um 6 µg/100 ml, das sind 33 %, niedriger als bei der EAP-Gruppe. Im Mittel findet sich keine Cortisolveränderung nach 30 Minuten Anaesthesie allein bei beiden Verfahren, einzelne Erhöhungen kommen vor. Intraoperativ zeigt sich in NLA keine wesentliche Erhöhung der Cortisolspiegel, in EAP zeigen sich prompte Erhöhungen von Operationsbeginn an, deutlich ab der 30. Minute. Trotz fehlenden statistischen Vergleichs muß man annehmen, daß dies ein echter Unterschied zwischen beiden Gruppen ist, da das Verhalten der Einzelwerte fast ohne Ausnahme dem Mittelwert parallel läuft, die Gruppen in sich also homogen erscheinen.

Für die Anfangsdifferenz scheint es keine plausible Erklärung zu geben. Auch andere Untersucher haben bei gleicher Labormethode unterschiedliche Ausgangswerte gefunden, beispielsweise OYAMA et al (34) bei einer Methoxyflurane-Gruppe (15 µg%) gegenüber einer Ethrane-Gruppe (10 µg%) (29) oder auch SCHÄDLICH (43): Allgemeines Krankengut (12 µg%), Halothan-Gruppe (16 µg%). Der Unterschied kann also rein zufällig sein, besonders da die EAP- und NLA-Gruppen relativ klein sind. Auch war durch verschiedene Maßnahmen versucht worden, wichtige Faktoren auszuschalten, die präoperative Cortisolanstiege verursachen können: Durch gleiche Schlafmittelhandhabung war bei beiden Gruppen gleichermaßen für ausreichende Nachtruhe gesorgt, die Tageszeit des Narkosebeginns lag bei allen Patienten in der engen Zeitspanne von 9-11 Uhr und fiel damit in die gleiche Phase des Cortisoltagesrhythmus. Patienten mit starken präoperativen Schmerzzuständen wurden von der Untersuchung ausgenommen. Nachträglich nicht mehr überprüfbar und anfangs nicht beachtet ist die Möglichkeit, daß bei der Prämedikationsvisite der jeweilige Anaesthesist unwillkürlich vor einer bevorstehenden EAP- wegen der Neuheit des Verfahrens- Patienten intensiver, zumindest anders aufklärte als mögliche "NLA-Patienten". Allerdings fiel die Entscheidung, ob EAP- oder NLA-Analgesie durchgeführt werden sollte, meist erst unmittelbar vor Narkoseeinleitung. Präoperativer psychologischer Streß als Ursache für unterschiedliche Cortisolausgangswerte ist demnach nicht ganz ausgeschlossen. Da die Cortisolwerte bei Patienten mit mehr als 30 Minuten Narkosezeit präoperativ nur vereinzelt erhöht waren, ist eine cortisolsteigernde Wirkung bei beiden Anaesthesieverfahren sicher nicht die Regel. Initiale Stimulationen können bei einzelnen Patienten von einer Fülle von Maßnahmen, die bei Narkoseeinleitung und Operationsvorbereitung am Patienten vorgenommen werden, verursacht sein.

Wie aus Tab. 1 und 2 hervorgeht, war die Operationsbelastung bei beiden Gruppen vergleichbar. Das Gleichbleiben der Cortisolkonzentrationen bei urologischen Operationen in NLA und der konstante Anstieg in EAP muß also im Anaesthesieverfahren begründet sein.

Wegen Unterschieden in Ausgangswerten und Labormethoden ist der Vergleich eigener Befunde mit denen anderer Autoren nicht unproblematisch. Gerade die Bestimmung der freien 17-Hydroxycorticosteroide kann durch die Erfassung der Tetrahydroderivate von Cortisol und Corticosteron aus eingangs erwähnten Gründen (48) nach längerem Operationsverlauf zu überhöhten Cortisolwerten führen. Die Cortisolanstiege in EAP nach einer Operationsstunde scheinen gleich hoch wie die Anstiege bei Thiopental/N_2O-Narkosen und abdominellen Operationen, gemessen von CLARKE et al (4) und bei Inhalationsnarkosen, gemessen von HELMREICH et al (17) und etwas höher als bei Pentazozin/DHB/N_2O (30) und bei Methoxyfluraneanaesthesien (34). Bei EAP kommt als Ursache neben Operationsstreß die Wirkung des elektrischen Stroms in Betracht. Elektronarkosen an Hunden und Menschen, wobei durch breite Platten- oder Netzelektroden transtemporal Wechselströme von 700 Hz, 50 mA und 12-50 V angewandt werden, führen nämlich nach Berichten von HARDY et al (14) neben schwerwiegenden Komplikationen, wie Apnoen und Muskelspasmem und Tachykardien zu ungewöhnlich hohen Cortisolanstiegen. Die Ströme der hier angewandten EAP sind wesentlich schwächer. Bei niedrigeren Frequenzen (10-60 Hz) und geringeren Stromstärken (bis 15 mA) werden Spitzenspannungen von maximal ca. 15 V/Impuls erreicht. Die Anwendung am Ohr mittels Nadeln bedingt andere Widerstandsverhältnisse und führt wahrscheinlich auch zu niedrigeren Stromdichten intrazerebral als breitflächige Platten-, Nadel- oder Netzelektroden über dem Os temporale.

Auch wurden bei EAP keine ernsthaften Komplikationen beobachtet. Gerade dieses Problem möglicher Gehirndurchströmung bei Elektrostimulation bestimmter Ohrpunkte ist keineswegs genügend erforscht. Da sich nach 30 Minuten EAP nur bei einem von fünf Patienten Cortisol erhöht zeigte, muß man eine cortisolstimulierende Wirkung dieser Elektrostimulation am Ohr eher ablehnen.
Die Unterschiede zwischen NLA und EAP im Cortisolverhalten können wahrscheinlicher durch die Wirkung von Fentanyl, einem Morphinabkömmling verursacht sein. OYAMA et al (38) fanden bei Verwendung von Pethidin, einem anderen Morphinabkömmling, deutlich verminderte intraoperative Cortisolanstiege. Nach Berichten von SCHÄDLICH (43) sind hohe Dosen von Pethidin (50-200 mg/ Operationsstunde) ausreichend, intraoperative Cortisolanstiege ganz zu verhindern. Auch machen die Befunde von GEORGE et al (10) deutlich, daß sich durch Morphindosierungen von 4 mg/kg Körpergewicht der zu erwartende Cortisolanstieg bei Operationen am Herzen völlig verhindern läßt. Morphin hemmt den Cortisolanstieg zentral, denn ACTH-Injektionen in der 60. OP-Minute ließen bei diesen Herzoperationen bei gleicher Morphindosierung zur 2. Operationsstunde Cortisol in gleicher Weise ansteigen, wie bei gleichen Operationen in Halothannarkose. Fentanyl ist ein Morphinabkömmling. Seine analgetische Potenz wird als das 200-400-fache des Morphins angegeben. Die hier angewandte Fentanyldosis von ca. 0,01 mg/kg auf Morphin umgerechnet wären 2-4 mg/kg. Mit dieser Dosierung konnten GEORGE et al (10) bei abdominellen und bei Herzoperationen Cortisolanstiege verhindern. Allerdings kann dieses Rechenexempel bestenfalls eine Möglichkeit aufzeigen. Die ACTH-Sekretion-hemmende Wirkung von Fentanyl ist im Tierexperiment beschrieben (25), es ließ sich aber keine Literaturstelle finden, worin ein ACTH-blockierender Effekt von Fentanyl beim Menschen beschrieben wurde.

Ob Etomidate oder Flunitrazepam das Cortisolverhalten beeinflussen, scheint bisher ebenfalls nicht untersucht zu sein.
Ob EAP verglichen mit NLA "belastender" oder weniger schonend ist als NLA, läßt sich am Cortisolverhalten allein sicher nicht feststellen. Einerseits ist über die Vielschichtigkeit des chirurgischen Schmerzes, der Auslösung hormoneller Reaktionen dabei und die genauen Angriffspunkte von Morphin und Morphinanaloga zu wenig bekannt, andererseits zeigen sich bei anderen klinisch befriedigenden Anaesthesieverfahren ähnlich hohe Cortisolanstiege intraoperativ wie in EAP (siehe Tab. 12).
Postoperativ bleiben die Cortisolwerte nach EAP fast auf gleicher Höhe wie intraoperativ, bei NLA steigen sie deutlich langsam an. Zu diesem Zeitpunkt ist die Fentanylwirkung abgeklungen. Postoperative Schmerzen setzen ein. Daneben mag Hypoxie, welche als starker Stimulus von Cortisolsekretion bekannt ist (43), besonders bei NLA kurz nach Extubation eine Rolle spielen.

5. Wachstumshormon

5.1 Physiologie

Wachstumshormon (hGH) wird vom Hypophysenvorderlappen sezerniert. Diese Sekretion wird von hypothalamischen und höheren Zentren gesteuert durch Freisetzung hemmender (hGH-IF) und freisetzender (hGH-RF) Faktoren. Als Steuerzentren gelten das limbische System, Nucleus ventromedialis und Nucleus arcuatus, übermittelnde Substanzen zwischen Nervensystem und neuroendokrinen Zellen sind Serotonin, Noradrenalin und Dopamin (21). Die hGH-Sekretion steigern (53) Schlaf, Hypoglycämie, Noradrenalin, Glucagon, Vasopressin, ß-Rezeptorenblocker, dazu Arginin, Dopamin, l-Dopa, Apomorphin und Clonidin. Die hGH-Sekretion hemmen (13): Hyperglycämie, alpha-Rezeptorenblocker,

Chlorpromazin. Wenn auch der Wirkungsmechanismus noch unbekannt ist, so ist doch die hGH-steigernde Wirkung für Streß, Arbeit, Vollnarkose und Östrogene und die hGH-hemmende Wirkung von Glucocorticoiden, Adipositas und hGH belegt (21). In der Klinik dienen als hGH-Stimulationsmethoden der Hypoglycämietest mit Insulininjektion, Aminosäureninfusionen mit Arginin, der Arbeitsversuch und neuerdings der Clonidintest. Wie bereits unter Methodik erwähnt, liegen die hGH-Serumspiegel unter Ruhebedingungen im Bereich der unteren Nachweisgrenze; nicht meßbare hGH-Werte sind demnach nicht pathologisch. Auch ereignen sich häufig kleinere Fluktuationen der hGH-Serumspiegel mit 3- bis 6-minütigen Sekretionsphasen, deren Bedeutung ungeklärt ist. Deshalb kann man nach einem Vorschlag von WERDER's (53) eine hGH-Stimulation erst annehmen, wenn der Serumspiegel des hGH mehr als 5 ng/ml Serum beträgt. Daß sich aus methodischen Gründen bei den Gruppen 1 und 2 keine Mittelwerte und Mittelwertsvergleiche angeben lassen, wurde eingangs begründet. Bei der Beurteilung der hier vorliegenden Befunde ist auch die Abklingquote von hGH im Serum zu berücksichtigen: v. WERDER (53) ermittelte eine Halbwertszeit von 15-19 Minuten von hGH im Körper. Während deshalb die Abstände der Probennahmen präoperativ und in der ersten Operationsphase als ausreichend erscheinen, jede deutliche Änderung der hGH-Spiegel zu erfassen, lassen die späteren Probennahmen zur zweiten Operationsstunde und eine und zwei Stunden postoperativ keine lückenlose Verlaufsbeobachtung für hGH zu. Dies könnte durch Probennahmen in 20-30 Minuten-Abständen verbessert werden.

Autor		Narkoseverfahren	Zahl der Patienten
OYAMA	(32)	Aether	20
OYAMA	(34)	Methoxyflurane	20
OYAMA	(26)	Spinalanaesthesie	12
OYAMA	(28)	Ethrane	15
OYAMA	(33)	Halothan	20
OYAMA	(35)	Thiopent/N_2O	30
SCHALCH	(49)	Cyclopropan	5
GLICK	(11)	Allgemeinnarkose	6
CHARTERS	(3)	Meperidine/N_2O	13
NEWSOME	(24)	Halothan/Fluothan	9
NEWSOME	(24)	Spinalanaesthesien	7
v. WERDER	(53)	Halothan	3
OYAMA	(37)	DHB/Pethidin	25
GEORGE	(10)	Halothan-abdomin. Oper.	8
-"-		1 mg/kg Morphin-abdom. Op.	7
-"-		2 mg/kg Morphin-Herzop.	6
-"-		4 mg/kg Morphin-Herzop.	5

Tab. 13: hGH-Verhalten während Narkosen und Operation: Angegeben sind die Autoren, Fallzahlen und Narkoseverfahren, bei denen unter Tab. 14 die beobachteten hGH-Werte aufgelistet sind.

Methode	Kontr.	Narkose 45'	Operation 30'	Operation 60'	Nach-operation
Aether	1,5	3,9 (4v20)	-	10,2* (12v20)	5,8*
Methoxyflurane	1,4	6,0* (8v20)	7,7* (10v18)	8,0* (10v16)	6,5*
Spinalanaesthesie	4,0	-	3,2	-	4,7
Ethrane	3,0	6,4 (1v15)	17,0* (11v15)	22,6* (12v14)	11,6*
Halothan	1,9	5,3 (6v20)	16,5* (8v20)	15,7* (15v20)	6,7*
Thiopent/N_2O	1,3	2,3	7,3* (7v20)	10,7* (13v20)	3,7
Cyclopropan	4,8	-	-	16,2	-
Allgemeinnarkose	1,8	-	-	9,4 (5v6)	-
Meperidine/N_2O	2,0	-	10,4	16,7	-
Halothan/Fluothan	1,3	-	-	16,6 (8v9)	-
Spinalanaesthesien	1,7	-	-	1,2	-
Halothan	1,8	7,0	38,5	35,8	-
DHB/Pethidin	1,8	6,0* (7v25)	12,3* (18v24)	10,2* (14v22)	8,0*
Halothan-abdom. Op.	2,4	-	6,1	9,4	-
1mg/kgMorphin/abd. Op.	1,1		5,0	8,3	-
2mg/kgMorphin/Herzop.	1,9	-	2,5	5,2	-
4mg/kgMorphin/Herzop.	3,3		2,4	2,0	

Tab. 14: hGH-Verhalten während Narkosen und Operation: In der Reihenfolge von Tab. 13 sind die verschiedenen Narkoseverfahren aufgeführt, hGH-Angaben in ng/ml, signifikante Änderungen zum Ausgangswert sind, soweit vom Autor angegeben, mit * gekennzeichnet. In Klammern unter den Mittelwerten ist angegeben, wieviel der beobachteten Patienten zu diesem Zeitpunkt hGH-Spiegel von mehr als 5 ng/ml hatten.

5.2 Befunde anderer Autoren zum hGH Verhalten während Narkosen und Operation

Tab. 13 und 14 faßten die meisten Berichte von hGH-Messungen während Operationen zusammen. Angegeben sind die Mittelwerte der hGH-Serumspiegel in ng/ml, das Anaesthesieverfahren und die Fallzahl. Daneben sind, soweit vom Autor angegeben, signifikante Änderungen zum Ausgangswert mit Stern (*) gekennzeichnet. Soweit sich dies aufschlüsseln ließ, ist in Klammern jeweils die Anzahl der Patienten angegeben, die zum entsprechenden Zeitpunkt hGH-Werte von mehr als 5 ng/ml hatten. Daneben seien Messungen v. WERDER's erwähnt: Bei Langzeitnarkosen (sieben Stunden, fünf Probanden) in N_2O/Halothan (ohne Operation) fand man drei hGH-Spitzen, die beträchtlich in Höhe und Zeitpunkt ihres Auftretens schwankten (52). Alle Probanden hatten erste deutliche Erhöhungen eine halbe bis eine Stunde nach Narkoseeinleitung. Dies Verhalten ist ähnlich der physiologischen hGH-Sekretion während des Schlafs. Dagegen konnten OYAMA et al (28, 32, 33, 34) nach 45 Minuten Narkosedauer bei verschiedenen Anaesthesien nur vereinzelt erhöhte hGH-Werte nachweisen (siehe Tab. 13). Im Allgemeinen reagieren die überwiegende Zahl der Patienten auf Operationen unter verschiedenen Inhaltationsnarkosen mit hGH-Erhöhungen (Tab. 13). Das Ausmaß der hGH-Steigerungen ist individuell sehr unterschiedlich. Daneben gibt es offensichtlich immer eine kleine Anzahl von Patienten, die weder Narkose noch Operation mit hGH-Mehrsekretion beantworten, zum Beispiel hatten bei OYAMA und TAKIGUCHI (37) nach 30 Minuten Operation unter DHB/Pethidin 18 von 24 Patienten eindeutig stimulierte hGH-Spiegel von mehr als 5 ng/ml, während sechs Patienten weder in Narkose allein, noch in der darauffolgenden Operation mit hGH-Mehrsekretion reagierten. Postoperativ sind die hGH-Spiegel im Mittel niedriger als intraoperativ (Tab. 13). Spinalanaesthesie (24, 26)

scheint die hGH-Stimulation durch Operationen wirksam zu blockieren. Ebenso scheint dies mit zunehmender Morphindosierung möglich zu sein (1o).

5.3 hGH - Eigene Befunde

Unsere eigenen hGH-Befunde bei NLA und EAP zeigen nicht das erwartete Verhalten. Man findet keine hGH-Anstiege während Narkose allein, intraoperativ zeigen die wenigsten Patienten hGH-Erhöhungen. Keiner von vier Patienten unter NLA allein hatten während Anaesthesie und nur zwei von 10 NLA-Patienten hatten intraoperative Erhöhungen, die überwiegende Mehrzahl blieb intraoperativ unter oder nahe der unteren Tagesnachweisgrenze. Da OYAMA und TAKIGUCHI (37) bei DHB/Pethidin höhere Blutzuckerwerte feststellten bei gleichzeitigen hGH-Erhöhungen, kann man die hier beobachtete milde Hyperglycämie nicht als Hemmnis für intraoperative hGH-Anstiege ansehen. Auch NEWSOME und ROSE (24) und CHARTERS et al (3) fanden trotz intraoperativer Hyperglycämie hGH-Erhöhungen. Da OYAMA und TAKIGUCHI (37) bei gleicher Dosierung von DHB überwiegend hGH-Anstiege fanden, dürfte auch die alpha-blockierende Wirkung von DHB kaum der Grund für niedrige hGH-Werte der NLA-Gruppe intraoperativ sein. Cortisolerhöhung muß nach v. WERDER (52) präoperativ bereits einige Stunden bestehen, um intraoperative hGH-Anstiege zu hemmen, hohe intraoperative Cortisolwerte können demnach niedrige hGH-Werte in EAP nicht erklären. Auch Lachgas hemmt die hGH-Antwort auf Operationen nicht, wie Tab. 14 zeigt. Da GEORGE et al (10) bei höheren Morphindosierungen hGH-Anstiege verhindern konnte, wäre denkbar, daß Fentanyl in der hier angewandten Dosis als Morphinabkömmling bei den meisten Patienten intraoperative hGH-Anstiege verhindert. Wie diese Hemmung zustande kommt, muß offenbleiben. Bisher ist keine Veröffentlichung bekannt, die auf eine weitgehende hGH-Blockierung durch Fentanyl hinweist. Hemmung der hGH-Sekretion durch Fen-

tanyl ist auch durchaus mit dem postoperativen Verhalten in Einklang zu bringen: Eine Stunde nach Extubation ist die Fentanylwirkung weitgehend abgeklungen, postoperative Schmerzen beginnen. Zu diesem Zeitpunkt beginnen die hGH-Werte in der NLA-Gruppe anzusteigen. Insgesamt betrachtet, läuft in der NLA-Gruppe hGH und Cortisol etwa parallel.
In EAP zeigen fünf Patienten nach 30 Minuten Anaesthesie wie in NLA keine hGH-Erhöhung. Während der Operation sind es von zehn Patienten drei mit hGH-Anstieg, also weniger als in der Literatur sonst für Allgemeinnarkosen angegeben wird (siehe Tab. 14). Zwei von diesen Patienten hatten postoperativ erneut einen Anstieg, nur ein Patient zeigte postoperativ hGH erstmals erhöht. Demnach besteht kein ausgeprägter Unterschied zur NLA-Gruppe. Verglichen mit Befunden anderer Untersucher (Tab. 13) vermißt man bei EAP den Anstieg während Narkose allein sowie deutliche Anstiege bei der Mehrzahl der Patienten intraoperativ. Da hGH bei verschiedensten Streßsituationen erhöht gefunden wird, sollte man annehmen, daß unter EAP der Operationsstreß nicht groß genug war, um zu hGH-erhöhung zu führen. Ob dies durch Nadelung betimmter Ohrpunkte, die Art der Elektrostimulation, durch das Zusammenwirken von N_2O-Flunitrazepam und Elektroakupunktur bewirkt wird, läßt sich durch unsere Untersuchung nicht entscheiden.

6. Befunde bei Patienten mit kurzen Operationszeiten und Bluttransfusionen

Da in diesen Gruppen nur wenige Patienten erfaßt sind, lassen sich daraus nur Tendenzen ablesen. Gruppe 3: (Tab. 7) Serum-Cortisol- und Blutzuckerverläufe in NLA bei Patienten mit Operationen von weniger als einer Stunde Dauer waren intraoperativ denen der Gruppe 1 (NLA) fast gleich, postoperativ wurden niedrigere Blutzuckerwerte als bei Patienten mit längeren und schwereren Operationen (Gruppe 1)

gemessen. Lediglich ein Patient hatte bereits intraoperativ einen mäßigen Cortisolanstieg im Gegensatz zu anderen NLA-Patienten. Die Beobachtung von CLARKE et al (4), wonach bei gleicher Anaesthesietechnik Dauer und Schwere der Operationen die Höhe von Blutzucker- und Cortisolanstiegen bestimmen, wird durch diese Befunde bestätigt.
Gruppe 4: (Tab. 8) Niedrigere postoperative Blutzucker- und Cortisolwerte der Gruppe 4 als bei Patienten mit längeren Operationen in EAP bestätigen wie bei Gruppe 3 den Einfluß von Operationsdauer und -schwere auf Blutzucker- und Cortisolanstiege.
Gruppe 5: Von den Patienten der Gruppe 5 (Tab. 9) denen nach einer Stunde Operation Blut transfundiert werden mußte, hatte der Patient in NLA einen relativ leichten Eingriff. Es kam zu keinem Blutzucker- oder Cortisolanstieg. Die anderen drei Patienten in EAP hatten große Eingriffe. Obwohl bis eine Stunde nach Operationsbeginn wie bei allen anderen Patienten keine Zuckerlösungen infundiert wurden, waren neben deutlichen Cortisolanstiegen rasche und ausgeprägte Blutzuckeranstiege zu verzeichnen. Volumenverluste wurden rasch mit künstlichen Kolloiden oder Elektrolytlösungen ersetzt. Gründe für den im Vergleich zu Gruppe 2 (EAP) stärkeren Blutzuckeranstieg bei diesen Patienten der Gruppe 5 könnte einerseits die nach Blutverlust erhöhte sympathicoadrenale Aktivität, andererseits die mit dem Blutverlust schlechter werdende Sauerstoffversorgung von peripherem Gewebe und Lebergewebe sein.

7. Abschließender Vergleich

Die Ergebnisse bei beiden Verfahren konnten nicht statistisch miteinander verglichen werden. Fehlende Randomisierung, Verwendung verschiedener Hypnotika, fehlende Mittelwertangaben bei hGH schränken die Aussagekraft eines Vergleichs zwischen NLA und EAP bei dieser Studie ein. Anscheinend haben die

Patienten der EAP-Gruppe zu Operationsbeginn einen erhöhten Sympathicotonus im Vergleich zur NLA-Gruppe, Blutzuckeranstiege treten anscheinend intraoperativ früher auf. Im Gegensatz zu NLA-Gruppe steigt Cortisol bei EAP intraoperativ deutlich an. Da aber in EAP intraoperativ hGH-Werte ähnlich niedrig wie in NLA bleiben, können die Cortisolanstiege der EAP-Gruppe nicht ohne weiteres so gedeutet werden, daß EAP mit größerem intraoperativem "Streß" einhergeht. Da aus dem Mosaik hormonell-metabolischer Gesamtregulation nur drei Parameter gemessen wurden, andere Parameter wie Katecholamine und Insulin fehlen, ist eine definitive Beurteilung der beobachteten Parameterverläufe nicht möglich. Während in der NLA-Gruppe Cortisol und hGH intra- und postoperativ ungefähr parallel verlaufen, zeigt sich in EAP zwischen hGH- und Cortisol ein ungleicher Verlauf. Ob bei diesem Vorgang die Nadelung bestimmter Ohrpunkte oder die Anwendung von Impulsströmen am Kopf mit eine Rolle spielen, bleibt unklar. Von möglichen Einflüssen von Etomidate und Rohypnol auf hormonelle Reaktionen ist zu wenig bekannt. Es scheint uns daher nicht möglich, genau anzugeben, welchen Anteil die Elektroakupunktur innerhalb der Kombinationsnarkose an den gemessenen Veränderungen hat. Fentanyl könnte in der angegebenen Dosierung niedrige intraoperative Cortisol- und hGH-Spiegel bei NLA verursachen. Intraoperativ hohe Cortisolanstiege bei nur vereinzelt erhöhten hGH-Werten in EAP erscheinten uns so bemerkenswert, daß dieser Effekt bei weiterer Erforschung der Akupunktur weiter im Auge behalten werden sollte.

V. ZUSAMMENFASSUNG

Bei 28 Patienten, welche sich urologischen Operationen unterzogen, wurde das Verhalten von Blutzucker, Cortisol und Wachstumshormon im Serum während und nach Narkosen und Operationen gemessen. Vergleichend zur Neuroleptanalgesie (NLA) wurde eine Kombinationsnarkose angewandt, bestehend aus flacher Basisnarkose und Elektrostimulation bestimmter Ohrpunkte (EAP). Bei den Patienten wurden, unter Narkose intraoperativ nach 15-30-60-120 Minuten und ein und zwei Stunden nach Narkoseende Blutproben genommen. Unter Vermeidung kohlenhydrathaltiger Infusionen steigt bei beiden Anaesthesieverfahren der Blutzucker intraoperativ leicht an, erreicht eine Stunde postoperativ Maximalwerte und sinkt in der zweiten Stunde postoperativ ab. Ein bedeutender Unterschied zwischen beiden Anaesthesieverfahren ist dabei nicht zu finden, nur intraoperativ scheint der Blutzucker bei EAP früher anzusteigen. Cortisol bleibt intraoperativ niedrig bei NLA und steigt postoperativ an, während unter Kombinationsnarkosen mit Elektroakupunktur Cortisol intraoperativ deutlich und rasch ansteigt, postoperativ nur wenig absinkt. Wachstumshormonspiegel (hGH) zeigen bei beiden Methoden intraoperativ nur vereinzelt geringe Stimulationen, postoperativ sind nach NLA hGH-Stimulationen ausgeprägter. Kürzere und leichtere Eingriffe führen zu geringeren Blutzucker- und Cortisolanstiegen. Rasche intraoperative Blutverluste haben in EAP deutliche Blutzuckeranstiege zur Folge. Mögliche Einflüsse auf diese metabolischen und hormonellen Reaktionen werden diskutiert.

Literaturverzeichnis

1. Allison S.P.: Influence of anaesthesia and surgery on plasma cortisol,insulin and free fatty acids. Brit.J.Anaesth. 42, 722 (1970)

2. Castro de, J., Mundeleer J.P.: Die Neuroleptanalgesie. Anaesthesist 11, 10 (1962)

3. Charters A.C., Odell W.D., Thompson J.C.: Anterior pituitary function during surgical stress and convalescence. Radioimmunoassay measurements of blood TSH,LH,FSH and growth Hormone. J.clin.Invest. 29, 63 (1969)

4. Clarke R.S.J., Johston H., Sheridan B.: Plasma cortisol and blood sugar following minor surgery under intravenous anaesthetics. Anaesthesia 29, 545 (1974)

5. Clarke R.S.J.: The hyperglycaemic response to different types of surgery and anaesthesia. Brit.J.Anaesth. 42, 45 (1970)

6. Dobkin A.B., Pieloch P.A., Israel, Neville: Circulatory and metabolic effects of innovar-fentanyl-nitrous oxide-anaesthesia for major abdominal surgery in man. Anaesth.Analg.Curr.Res. 49, 261 (1970)

7. Doenicke A., Kampik G., Praetorius B., Schmid M.: Veränderungen blutchemischer Parameter bei gesunden Versuchspersonen durch Akupunktur. Anaesthesist 25, 235 (1976)

8. Fox I.: Der Einfluß der Neuroleptanalgesie auf das Verhalten des Blutzuckers bei typischen orthopädischen Operationen. Diss., Köln (1967)

9. Franzeck U.K.: Vergleich physiologischer Parameter in Neuroleptanalgesie und Elektroakupunkturanalgesie. Inaug.-Diss., München (1979)

1o. George J.M., Reier Ch.E., Lanesse R.R., Rower J.M.: Morphine anaesthesia blocks cortisol and growth hormone response to surgical stress in humans. J.clin.Endocrin.Metab. 38, 736 (1974)

11. Glick S.M., Roth J., Yalow R.S., Berson S.A.: The regulation of growth hormon secretion. Rec.Progr.Horm.Res. 21, 241 (1965)

12. Gött U., Klensch H.: Plasmakatecholaminänderungen bei verschiedenen Anaesthesietechniken. Eds.: Henschel W.: Neue klinische Aspekte der Neuroleptanalgesie, Bericht über das IV. Internat. Bremer NLA-Symposium 1969. Schattauer-Verlag, Stuttgart (1970)

13. Hansen A.P.: The effect of adrenergic receptor blockade on the exercise induced serum growth hormon rise. J.clin.Endocr. 33, 807 (1971)

14. Hardy J.D., Fabian L.W.: Electrical anaesthesia for major surgery. JAMA 175, 559 (1961)

15. Havers L., Kreppel E., Hack G.: Das Verhalten der Katecholamine bei langdauernden Eingriffen in Peridural-, Halothan-, Methoxyflurane- und Neuroleptanalgesie. Eds.: Hoda J., Jedicke R., Pokorny J.: Advances in Anaesthesiology and Resuscitation Vol II. Medical Press, Avicennum, Prag (1972)

16. Hehrlein P.W., Herget H., Schlepper M., L'Allemand H.L.: Zur Frage der Akupunktur-Analgesie in der offenen Herzchirurgie. Thoraxchirurgie 24, 70 (1976)

17. Helmreich M.L., Jenkins, Swan H.: The adrenal cortical response to surgery II. Surgery 41, 895 (1957)

18. Herget H.: Klinische Erfahrungen mit der Akupunktur-Analgesie. Ärztl.Praxis XXVIII, 41, (1974)

19. Kurka P.: Klinische Erfahrungen mit RO 5-4200 in der Anaesthesie. Ane. 23, 375 (1974)

20. Labhardt: Klinik der inneren Sekretion Springer-Verlag, Berlin (1971)

21. Merimee T.J., Rabin D.: A survey of growth hormon sekretion. Metab. 22, 1735 (1973)

22. München I.: Über das Verhalten des Blutzuckers während und nach Neuroleptanalgesie. In: Die Neuroleptanalgesie, Eds: Henschel W. Anaesthes. and Resusc. 9, Springer-Verlag, Berlin (1966)

23. Murphy B.E.P., Engelberg W., Patte G.J.: Simple method for the determination of plasma corticoids. J.clin.endocrin. 33, 293 (1963)

24. Newsome H., Rose J.C.: The response of human adrenocorticotropic hormone and growth hormone to surgical stress. J.clin.endocrin. 33, 481 (1971)

25. Nilson E., Arner B., Hedner P.: Corticosteroid-concentration in plasma during anaesthesia and at operation. Acta Chir.Scand. 126, 281 (1963)

26. Oyama T., Matsuki A.: Effects of spinal anaesthesia and surgery on carbohydrate and fat metabolism in man. Brit.J.Anaesth. 42, 723 (1970)

27. Oyama T., Matsuki A.: Plasma cortisol level during epidural anaesthesia and surgery in man. Ane 20, 146 (1971)

28. Oyama T., Matsuki A.: Effects of enflurane anaesthesia and surgery on carbohydrat and fat metabolism in man. Can.Anaesth.Soc.J. 18, 51 (1971)

29. Oyama T., Matsuki A., Kudo T.: Effects of ethrane anasthesia and surgery on adrenocortical function in man. Can. Anaesth.Soc.J. 19, 394 (1972)

30. Oyama T., Saito T., Nakai Y., Imura H.: Plasma levels of adrenocorticotropin hormone and cortisol in man during droperidol-pentazocine anaesthesia and surgery. Anaesth.Analg.Curr.Res. 51, 726 (1972)

31. Oyama T., Shibata S., Kimura K., Takazawa T.: Objective evaluation of pentobarbital as praeanaesthetic medication: effect on adrenocortical function. Anaesth.Analg.Curr.Res. 48, 367 (1969)

32. Oyama T., Takazawa T.: Effects of diethyl ether anaesthesia and surgery on carbohydrate and fat metabolism in man. Can.Anaesth.Soc.J. 18, 51 (1971)

33. Oyama T., Takazawa T.: Effects of halothane anaesthesia and surgery on human growth hormon and insulin levels in plasma. Brit.J.Anaesth. 43, 573 (1971)

34. Oyama T., Takazawa T.: Effect of methoxyflurane anaesthesia and surgery on human growth hormon and insulin levels in plasma. Can.Anaesth.Soc.J. 17, 347 (1970)

35. Oyama T., Takiguchi M., Kudo T.: Metabolic effects of anaesthesia: effect of thiopentonenitrous oxide-anaesthesia on human growth hormon and insulin levels in plasma. Can.Anaesth.Soc.J. 18, 442 (1971)

36. Oyama T., Takiguchi M., Aoki M., Kudo T.: Adrenocortical function related to thiopental-nitrous oxide-oxygen anaesthesia and surgery in man. Anaesth.Analg.C.R. 50, 727 (1971)

37. Oyama T., Takiguchi M.: Effect of neuroleptanaesthesia on plasma levels of hGH and insulin. Brit.J.Anaesth. 42, 1105 (1970)

38. Oyama T., Takiguchi M.: Effect of neuroleptanaesthesia on adrenocortical function in man. Brit.J.Anaesth. 42, 425 (1970)

39. Oyama T., Takiguchi M. Kudo T.: Plasma levels of adrenocorticotropin hormon and cortisol in man during halothane anaesthesia and surgery. Anaesth.Analg.Curr.Res. 49, 363 (1970)

40. Pauser G., Benzer H., Bischko J., Ganglberger J., Haider M., Mayrhofer O., Schmid H., Semsroth M., Thoma H.: Klinische und experimentelle Ergebnisse mit der Akupunktur-Analgesie. Anaesthesist 25, 215 (1976)

41. Rudolph P., Haug H., Weis K.-H.: Einfluß von Halothannarkose und Neuroleptanalgesie. Anaesthesist 21, 177 (1972)

42. Schmidt F.H.: Die enzymatische Bestimmung von Glucose und Fructose nebeneinander. Klin.Wschr. 39, 1244 (1961)

43. Schädlich M.: Einfluß der Operations- und Narkoseverfahren auf die Nebennierenrinde. Habil.Schrift, Berlin (1967)

44. Schultis K.: Veränderungen im Kohlehydrat- und Fettstoffwechsel nach Operationen und Traumata. Habil.Schrift, Gießen (1970)

45. Stumpf H.B., Gogolack G., Huck S., Andics A.: Wirkung zentral dämpfender Pharmaka auf Stickoxydul-Narkose. Anaesthesist 24, 264 (1975)

46. Scholz G.: Elektrolytbilanzen bei großen bauchchirurgischen Eingriffen. Relevanz des Anaesthesieverfahrens und des Infusionsschemas. Diss.München (1976)

47. Salo M., Vaapavuori M.: Anaesthesiological aspects of the operative treatment of phaeochromocytoma. Ann.chir.gyn.fenn. 61, 129 (1972)

48. Sandberg A.A., Eik-Nes K., Samuels L.T., Tyler F.H.: The effect of surgery on the blood level and metabolism of 17-Hydroxy-corticosteroids. J.clin.Invest. 33, 1509 (1954)

49. Schlach D.S.: The influence of physical stress and exercise on growth hormone and insulin secretion in man. J.Lab.Clin.Med. 69, 256 (1967)

5o. Tammisto T., Takki S., Nikki P., Jäättelä A.: Effect of operative stress on plasma catecholamine levels during neuroleptanaesthesia Ane 23, 158 (1974)

51. Virtue R.W., Helmreich M.L., Gainza E.: Adrenal cortical response to surgery: effect of anaesthesia on plasma 17-Hydroxy-corticosteroid levels. Surgery 41, 549 (1957)

52. v. Werder K., Stevens W.C., Cromwell T.H., Eger E.I., Forsham P.H.: Growth hormon secretion during long term anaesthesia in man. Horm.Metab.Res. 2, 309 (1970)

53. v. Werder K.: Wachstumshormone und Prolactin-secretion des Menschen. Habil.Schrift, München, Urban-Schwarzenberg-Manuskript, München, Berlin (1975)

LEBENSLAUF

Ich wurde am 6. Juli 1950 als 8. Kind der Landwirtseheleute Martin und Hedwig Ziegler, geb. Biederwolf, in Osterzhausen/Obb. geboren. Dort ging ich zur Volksschule. Ab 1960 besuchte ich das humanistische Johann-Michael-Sailer-Gymnasium zu Dillingen an der Donau. Das Abitur machte ich im Mai 1970. Zwei Jahre Wehrdienst folgten. 1972 schloß ich mit Isolde Winkler die Ehe. 1972 begann ich mit dem Studium der Physik und Chemie in München, im Sommer 1973 begann ich das Studium der Medizin an der Ludwig-Maximilian-Universität zu München, verbrachte dort meine ganze Studienzeit und legte im Oktober 1978 das Staatsexamen ab. Die Approbation als Arzt erhielt ich am 27.10.78. Seit Januar 1979 arbeite ich als chirurgischer Assistent im Krankenhaus Lindenberg im Allgäu.